

ANA PAULA COLOSIMO

**SENSIBILIDADE DO ELETROCARDIOGRAMA NA HIPERTROFIA
VENTRICULAR DE ACORDO COM GÊNERO E MASSA CARDÍACA**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina para obtenção do Título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Cardiologia.

**São Paulo
2013**

ANA PAULA COLOSIMO

**SENSIBILIDADE DO ELETROCARDIOGRAMA NA HIPERTROFIA
VENTRICULAR DE ACORDO COM GÊNERO E MASSA CARDÍACA**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola
Paulista de Medicina para obtenção
do Título de Mestre em Ciências pelo
Programa de Pós-Graduação em
Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Rui Manuel dos Santos Póvoa

Co- orientadora: Prof^a. Dra. Maria Teresa Nogueira Bombig

São Paulo

2013

Colosimo, Ana Paula

Sensibilidade do Eletrocardiograma na Hipertrofia Ventricular de Acordo com Gênero e Massa Cardíaca./ Ana Paula Colósimo – São Paulo, 2013.

vii; 80f.:il

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cardiologia.

Título em inglês: Electrocardiogram Sensitivity in Left Ventricular Hypertrophy According to Gender and Cardiac Mass.

1. Eletrocardiografia. 2. Hipertrofia ventricular esquerda. 3. Hipertensão. 4. Insuficiência cardíaca. 5. Identidade de Gênero.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
Departamento de Medicina
Disciplina de Cardiologia**

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

Chefe da Disciplina de Cardiologia: Prof. Dr. Ângelo Amato Vincenzo de Paola

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

ANA PAULA COLOSIMO

**SENSIBILIDADE DO ELETROCARDIOGRAMA NA HIPERTROFIA VENTRICULAR
DE ACORDO COM GÊNERO E MASSA CARDÍACA**

PRESIDENTE DA BANCA

Prof. Dr. Rui Manuel dos Santos Póvoa

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

DEDICATÓRIAS

Aos meus pais Tarcizo e Neusa, os grandes amores da minha vida, que me deram a oportunidade de chegar até aqui. Minhas inspirações de força e dedicação.

Aos meus avôs Maria José e João (*in memoriam*) que sempre me apoiaram.

Aos meus amigos (Graziela, Taysa, Ana, Luciane, Christiane e Anderson) e as minhas irmãs (Yara e Natallyne) que estiveram sempre ao meu lado e entenderam os momentos de ausência.

A todos os professores que tive nas diversas fases da minha formação e que muito influenciaram minhas escolhas.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes instrumentos indispensáveis em todo aprendizado.

Ao orientador Prof. Dr. Rui Manuel dos Santos Povia, professor adjunto e chefe do Setor de Cardiologia Hipertensiva e professor adjunto da Disciplina de Cardiologia da UNIFESP-EPM pela amizade, estímulo e confiança.

À Prof. Dra. Maria Teresa Nogueira Bombig, médica assistente do Setor de Cardiologia Hipertensiva UNIFESP-EPM pela valiosa colaboração nas várias etapas deste trabalho.

Aos professores e médicos da Faculdade de Medicina de Itajubá/Hospital Escola e do Serviço de Cardiologia/Ecocardiografia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo que de alguma forma contribuíram para minha formação. Especialmente a Dra Marlene Motta, Dr Afonso Carlos Da Silva, Dr José Albertino Marinho, Dr João Aparecido Pimenta, Dr Ney Valente, Dr George Ximenes, Dr Sergio Kremer, Dr Rubens Mattar; Dr Milton Marcondes e Dr Ricardo M Ladeira.

Aos colegas da pós-graduação pelas experiências trocadas e incentivo para seguir em frente.

À Sra. Maria Christina Campos de Almeida, secretária da pós-graduação em cardiologia da UNIFESP-EPM, pela atenção e eficiência .

É melhor lançar-se à luta em busca do triunfo mesmo expondo-se ao insucesso, que formar fila com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito; e vivem nessa penumbra cinzenta sem conhecer nem vitória nem derrota.”

Franklin Roosevelt

SUMÁRIO

Dedicatórias.....	v
Agradecimentos.....	vi
Epígrafe.....	vii
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas.....	xii
Lista de abreviaturas.....	xiii
Lista de símbolos.....	xiv
Resumo.....	xv
Abstract.....	xvi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular esquerda.....	2
1.2 Aspectos epidemiológicos da HVE.....	3
1.3 Mecanismos de HVE.....	4
1.4 Alterações celulares na HVE.....	5
1.5 Constituição celular do miócito normal e hipertrófico.....	6
1.6 HVE como fator de risco.....	7
1.7 Prevalência da HVE.....	10
1.8 Determinantes da HVE.....	11
1.9 Consequências da HVE.....	13
1.9.1 Arritmias.....	13
1.9.2 Insuficiência coronariana.....	14

1.9.3	Insuficiência cardíaca.....	15
1.9.3.1	Insuficiência cardíaca diastólica.....	15
1.9.3.2	Insuficiência cardíaca sistólica.....	16
1.10	Diagnóstico da HVE.....	17
1.10.1	Eletrocardiograma.....	17
1.10.2	Radiografia de tórax.....	22
1.10.3	Ecocardiograma.....	23
2	OBJETIVO.....	26
3	CASUÍSTICA E MÉTODO.....	28
3.1	Casuística.....	29
3.1.1	Critérios de inclusão.....	29
3.1.2	Critérios de exclusão.....	29
3.2	Método.....	30
3.2.1	Tipo e desenho do estudo.....	30
3.2.2	Eletrocardiograma.....	30
3.2.3	Ecocardiograma transtorácico.....	32
3.2.4	Medidas antropométricas.....	33
3.2.5	Análise estatística.....	33
4	RESULTADOS.....	34
5	DISCUSSÃO.....	38
6	CONCLUSÃO.....	44
7	ANEXOS.....	46
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	50

Fonte consultada.....	63
-----------------------	----

LISTA DE FÍGURAS

Figura 1 – Eletrocardiograma	20
Figura 2 – Radiografia de tórax.....	22
Gráfico 1 – Sensibilidade dos diversos critérios eletrocardiográficos de acordo com o índice de massa ventricular esquerda.....	35
Gráfico 2 – Sensibilidade dos diversos critérios eletrocardiográficos de acordo com sexo e o índice de massa ventricular esquerda.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios eletrocardiográficos de sobrecarga VE.....	19
Tabela 2 – Sistema de pontos e escores de Romhilt-Estes para HVE.....	19
Tabela 3 – Sensibilidade e especificidade de vários critérios para diagnóstico de HVE.....	21
Tabela 4 – Sensibilidade e especificidade de diversos critérios eletrocardiográficos para diagnóstico de HVE conforme trabalhos originais.....	22
Tabela 5 – Estudos com determinação da massa do VE pelo ecocardiograma.....	25
Tabela 6 – Características da população estudada.....	35
Tabela 7 – Comparação da sensibilidade diagnóstica do ECG no estudo de HVE entre homens e mulheres de acordo com a progressão da massa miocárdica.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	Acidente vascular cerebral
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
ECG	Eletrocardiograma
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina II
IM	Infarto do miocárdio
IMC	Índice de massa corpórea
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
LOA	Lesão de órgão-alvo
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MS	Morte súbita
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PP	Parede posterior
RNM	Ressonância nuclear magnética
SC	Superfície corpórea
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-adosterona
SIV	Septo interventricular
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	Centímetro
g	Grama
g/m ²	Grama por metro quadrado
kg	Quilograma
m	Metro
m ²	Metro quadrado
mg	Miligrama
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
ms	Milissegundos
m/s	Metros por segundo
mm.s	Milímetros vezes segundos
mm.ms	Milímetros vezes milissegundos
mm/s	Milímetros por segundo
MHz	Megahertz
s	Segundos

RESUMO

Introdução: Sabe-se que vários fatores interferem na sensibilidade do Eletrocardiograma (ECG) no diagnóstico da Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE), sendo o gênero e a massa cardíaca alguns dos principais. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do sexo na sensibilidade de alguns dos critérios utilizados para a detecção de HVE, de acordo com a progressão do grau de hipertrofia ventricular.

Métodos: Foram estudados 874 pacientes hipertensos do setor de Cardiopatia Hipertensiva da Disciplina de Cardiologia do Hospital São Paulo. Todos foram submetidos a eletrocardiograma de 12 derivações e a ecocardiograma. De acordo com o gênero e com o grau de HVE ao ecocardiograma, os pacientes foram divididos em três grupos: HVE leve, moderada e grave. Avaliou-se a sensibilidade do ECG para detectar HVE entre homens e mulheres, conforme o grau de HVE.

Resultados: Dos 874 pacientes, 265 eram homens (30,3%) e 609 mulheres (69,7%). Os critérios [(S+R)x QRS], Sokolow-Lyon, Romhilt-Estes, Perúgia e padrão strain mostraram alto poder discriminatório no diagnóstico de HVE entre homens e mulheres nos três grupos de HVE, com desempenho superior na população masculina e destaque para os escores [(S+R)x QRS] e Perúgia.

Conclusão: A sensibilidade diagnóstica do ECG é maior com o aumento da massa cardíaca. O exame é mais sensível entre homens, destacando-se os escores [(S+R)x QRS] e Perúgia.

Palavras chaves: Eletrocardiograma, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, identidade de gênero.

ABSTRACT

Background: Several factors are known to interfere with electrocardiogram (ECG) sensitivity when diagnosing Left Ventricular Hypertrophy (LVH), with gender and cardiac mass being two of the most important ones.

Objective: To evaluate the influence of gender on the sensitivity of some of the criteria used to detect LVH, according to the progression of ventricular hypertrophy degree.

Methods: According to gender and the degree of LVH at the echocardiogram, the patients were divided in three groups: mild, moderate and severe LVH. ECG sensitivity to detect LVH was assessed between men and women, according to the LVH degree.

Results: Of the 874 patients, 265 were males (30.3%) and 609, females (69.7%). The [(S + R) X QRS], Sokolow-Lyon, Romhilt-Estes, Perugia and strain criteria showed high discriminatory power in the diagnosis of LVH between men and women in the three groups with LVH, with a superior performance in the male population and highlighting the importance of the [(S + R) X QRS] and Perugia scores.

Conclusion: The diagnostic sensitivity of the ECG increases with the cardiac mass. The examination is more sensitive in men, highlighting the importance of the [(S + R) X QRS] and Perugia scores.

Conclusion: The diagnostic sensitivity of the ECG increases with the cardiac mass. The examination is more sensitive in men, highlighting the importance of the [(S + R) X QRS] and Perugia scores. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(3) : 225-231).

Keywords: Electrocardiography; hypertrophy, left ventricular; hypertension; heart failure, gender identify.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular esquerda

A prevalência da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é elevada, estima-se que cerca de 15 a 20% da população brasileira adulta é hipertensa. O diagnóstico de HAS é feito quando os valores pressóricos arteriais sistólico (PAS) e/ou diastólico (PAD) encontram-se iguais ou superiores a 140/90mmHg, respectivamente. Sabe-se que a partir destes valores a prevalência de eventos adversos aumenta exponencialmente e apesar de todos os esforços empregados, a HAS apresenta ainda um baixo índice de conscientização e adesão ao tratamento¹.

Desde o *National Health and Nutrition Examination Survey* de 1976-80 (NHANES II)² até o estudo de 1988-91 (NHANES III, fase I)³ a percentagem de americanos que se tornaram conscientes de apresentarem HAS aumentou de 51% para 73%. No mesmo período, a taxa de adesão ao tratamento entre os hipertensos aumentou de 31% para 55% e a taxa de controle da hipertensão (PAS abaixo de 140 mmHg e PAD abaixo de 90 mmHg) passou de 10% para 29%. Estes dados refletiram-se na taxa de óbito ajustada por idade que declinou para 60% em relação ao acidente vascular cerebral (AVC) e em torno de 53% para doença arterial coronária (DAC). Entretanto, este comportamento foi descontinuado e a taxa de hipertensos no período de 1991-1994 (NHANES III, fase 2)⁴ manteve-se em 68,4% e as taxas de tratamento e controle giraram em torno de 53,6% e 27,4% respectivamente⁵.

Freqüentemente, a HAS é acompanhada de outras alterações como: fenômenos tróficos (hipertrofia cardíaca e vascular); diabetes mellitus (DM) tipo 2; obesidade; dislipidemia (DLP); alterações precoces da função renal provocando microalbuminúria; intolerância à glicose e resistência à insulina; hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e alterações da função diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo (VE) e que podem até mesmo preceder o processo hipertensivo. A elevação dos níveis pressóricos também é influenciada por fatores passíveis de serem modificados como maus hábitos alimentares, sedentarismo e tabagismo.

A presença da doença hipertensiva aumenta em duas a três vezes o risco de DAC, incluindo infarto do miocárdio (IM) e morte súbita (MS), e triplica o risco para insuficiência cardíaca (IC) e AVC⁶. A alta prevalência da HAS e de suas

complicações (AVC, ICC, insuficiência renal, entre outros) faz desta doença um dos temas mais preocupantes na área de saúde pública e vários programas estão sendo instituídos e aprimorados continuamente visando a conscientização dos profissionais da área da saúde e a população geral.

Embora a fisiopatologia da HAS seja complexa destacam-se as participações do sistema nervoso simpático (SNS) com o aumento das catecolaminas; do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); dos mecanismos humorais e das substâncias vasoativas que provocam vasoconstrição e estimulam a hipertrofia celular, e o possível papel da disfunção endotelial na HAS que tem recebido atenção especial.

A HAS é a causa mais comum de aumento do VE. O aumento da espessura miocárdica é uma resposta ao aumento da pós-carga para redução do estresse e preservação da função de bomba. A clássica adaptação cardíaca na HAS é o desenvolvimento da HVE concêntrica. Esse aumento da massa cardíaca pode ser observado em pacientes hipertensos controlados ou não. Outros fatores, não hemodinâmicos, contribuem para o desenvolvimento da HVE: ingestão de sódio, atividade de hormônios que promovem crescimento celular (insulina e tirosina), atividade do SNS, SRAA, viscosidade sanguínea, níveis de glicemia e fatores genéticos.

1.2 Aspectos Epidemiológicos da HVE

A HVE é um dos principais mecanismos de compensação frente à HAS que, se persistente, leva a alterações degenerativas do coração⁷. Nos pacientes hipertensos, estabeleceu-se uma relação de causalidade entre os níveis elevados da PA e a HVE que, nesse contexto, tem sido interpretada como evidência de lesão de órgão-alvo (LOA)⁸⁻¹⁰. Estas alterações porém nem sempre guardam relação linear com os níveis pressóricos, sugerindo a participação de outros mecanismos no seu desenvolvimento, especialmente fatores neuro-hormonais¹¹.

Desde meados do século passado, a HVE tem sido relacionada com efeitos cardiovasculares adversos¹² e foi a partir dos estudos dos investigadores do

Framingham Heart Study que se quantificou, pela primeira vez a sua relevância clínica¹³⁻¹⁴.

Vários estudos epidemiológicos destacaram a HVE como um dos mais importantes fatores de risco para MS, AVC, IC e IM¹⁵⁻¹⁶. O estudo de Framingham também identificou a HVE como o mais importante fator de risco conhecido para a IC, AVC, DAC e claudicação intermitente, sendo um forte preditor de todas as causas de morte cardíaca em adultos acima de 40 anos¹⁷.

É sabido que existe uma relação contínua entre a massa ventricular e o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV), não sendo possível estabelecer com precisão o limite entre a HVE compensatória e a patológica¹⁸.

Atualmente está bem estabelecida a relação entre HVE e aumento da espessura médio-intimal das carótidas, disfunção endotelial, resistência a insulina, níveis de HDL-colesterol, glicemia, viscosidade sanguínea e microalbuminúria. Além disso, a HVE é considerada um marcador de aterosclerose, principalmente pela forte associação com o AVC, independente dos valores da pressão arterial (PA) no consultório ou à monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)¹⁹.

1.3 Mecanismos de HVE

Vários estímulos podem induzir a síntese protéica e causar a hipertrofia celular, porém o estímulo celular e os eventos bioquímicos que induzem a transcrição do RNA e a biossíntese protéica ainda não são suficientemente conhecidos. Os sinais iniciadores da hipertrofia celular são representados por fatores mecânicos como o estiramento ou aumento da tensão celular ou pela ativação de receptores na membrana celular como os receptores α 1- adrenérgicos, angiotensina II, β 1- adrenérgico e os receptores hormonais tireoideanos T3 e T4 e insulínicos²⁰.

A ativação destes receptores provocam aumento do sódio (Na^+), cálcio (Ca^{+2}) e hidrogênio (H^+) intracelulares, ativação das proteínas G, AMPc, e desencadeando através de diversos mensageiros uma cascata de eventos bioquímicos onde o final comum é a transdução destes sinais por fosforilação, e em seguida a regulação

transcricional. A transcrição é o principal determinante da expressão de genes. As proteínas ligadas ao DNA e as codificadas pelos protooncogenes como o *c-myc*, *c-fos* e *c-jun*, são as principais envolvidas no processo da hipertrofia²¹. Estas proteínas têm acesso ao núcleo havendo transcrição do DNA em RNA mensageiro que no citoplasma é translado pelo RNA ribossomal que inicia o processo de síntese protéica²².

A atividade gênica pode ser evidenciada pela técnica do AgNOR (regiões de organização nucleolar coradas pela prata). Na transcrição do DNA para RNA ribossomal há a participação de diversas proteínas com radicais sulfidrílicos e carboxílicos que se coram pela prata, podendo-se inferir a atividade de síntese protéica pela avaliação da intensidade das áreas negras nos nucléolos (áreas de AgNORs)²³⁻²⁴.

1.4 Alterações Celulares na HVE

À medida que a HVE evolui diversos tipos de desorganização celular ocorrem. Inicialmente observa-se no miócito aumento do número de mitocôndrias e de miofibrilas. As mitocôndrias e o núcleo tornam-se mais volumosos com novas organelas e miofilamentos com mudanças do contorno celular. As linhas Z deixam de ser lineares, com desalinhamento dos sarcômeros, deposição de tecido fibroso e dilatação dos túbulos T²⁵.

A sobrecarga hemodinâmica se traduz em modificação na expressão gênica miocárdica, com indução de genes fetais que podem modificar a composição e a regulação dos elementos contráteis, modificação do metabolismo energético, alterando desta forma as vias hormonais²⁶.

Ao lado desses mecanismos que prejudicam a função cardíaca ocorre a isquemia relativa, que é mais acentuada na região subendocárdica. Esta é decorrente da diminuição relativa de capilares coronarianos, aumento da distância para a difusão do oxigênio entre os vasos e os miócitos, alterações estruturais e funcionais das arteríolas coronarianas. Esta hipóxia causa depleção dos fosfatos energéticos, principalmente a creatina-fosfato, com prejuízo energético significativo.

A arquitetura do miocárdio é bastante complexa, os miócitos estão envolvidos por uma rede fibrilar de colágeno e dispostos em feixes musculares para um melhor desempenho na contração. Porém a produção exagerada ou anormal de colágeno pelos fibroblastos decorrentes de estímulos patológicos pode enrijecer e perturbar a dinâmica cardíaca²⁷.

Macroscopicamente, a HVE caracteriza-se pelo aumento da espessura do septo ventricular e da parede livre do VE e freqüentemente está associada a diminuição do volume da cavidade ventricular. Do ponto de vista microscópico observa-se aumento da fibra muscular e da replicação das células não miocíticas. Do ponto de vista biomolecular, a hipertrofia cardíaca envolve uma seqüência de eventos que inclui sinais transmembrânicos dentro do sarcolema do miócito (receptores beta, proteína G e a adenil-ciclase, mecanismos de acoplamento e regulação da expressão gênica).

A forma clássica de HVE que ocorre na HAS de longa duração é a concêntrica, onde se encontra o espessamento do septo e da parede posterior do VE, que são adaptações típicas de um aumento da pós-carga. A HVE excêntrica ocorre nas fases mais avançadas da doença hipertensiva e além do espessamento promove a dilatação das paredes ventriculares o que constitui em geral prenúncio da instalação da insuficiência cardíaca congestiva.

1.5 Constituição celular do miocárdio normal e hipertrófico

Em condições normais, apenas um terço da celularidade miocárdica é composto por miócitos, sendo os dois terços restantes tecido de suporte contendo células musculares lisas, células endoteliais, fibroblastos e células nervosas.

A hipertrofia miocárdica envolve não apenas os cardiomiócitos, mas também os fibroblastos, os músculos lisos dos vasos e, principalmente, as fibras de colágenos. Embora os cardiomiócitos ocupem cerca de 70% do volume do coração, correspondem à apenas cerca de um terço dos componentes estruturais^{22,28}.

Nas situações de sobrecarga, quando há necessidade de se aumentar o tamanho do coração, os dois compartimentos se hipertrofiam, mas não necessariamente mantêm essa proporção. Um dos principais motivos desse

desequilíbrio entre as populações celulares é a ocorrência de *cross signaling* entre as diferentes linhagens. Desse modo, um estímulo primariamente direcionado para os miócitos pode acionar também os mecanismos celulares dos fibroblastos e vice-versa²⁹.

O aumento do tamanho de qualquer órgão pode ser decorrência de hipertrofia ou hiperplasia celular e, no miocárdio, a contribuição de cada um desses mecanismos depende da idade. Em adultos, o miócito cardíaco é incapaz de se dividir, porque é célula especializada e de diferenciação terminal. Estima-se que no recém-nascido, até 2% dos miócitos sejam capazes de se dividir, mas ao final do primeiro mês de vida menos de 1% das células mantem essa capacidade (fenômeno da perda do potencial proliferativo). Dessa forma, é consenso que a hipertrofia miocárdica no adulto se faça exclusivamente à custa de hipertrofia celular.

Após o nascimento a capacidade mitótica dos miócitos cessa progressivamente, desaparecendo por completo em torno do 3º ao 6º mês de vida. Após este período o coração aumenta cerca de 20 vezes até a vida adulta como consequência do aumento celular³⁰.

Não há divisão celular sem síntese de DNA, mas a mitose não é o único estado celular onde esse fenômeno ocorre. A capacidade de incorporação de timidina marcada ao DNA e a atividade da DNA polimerase, embora sejam marcadores fiéis da síntese de DNA, não implicam necessariamente divisão celular³¹

O avanço das técnicas de biologia molecular permitiu identificar outros marcadores mais fidedignos da divisão celular, como o PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular), que se expressa apenas nas fases G1 e S da mitose³¹. Várias proteínas cardíacas apresentam isoformas decorrentes da expressão de diferentes seqüências genéticas ou do “splicing” alternativo (clivagem) pós-transcricional. No entanto, apenas um número limitado de isoformas é expresso num dado momento, dependendo de circunstâncias metabólicas e funcionais do coração.

1.6 HVE como fator de risco

A HVE é um importante marcador independente de risco de eventos cardiovasculares e relaciona-se mais fortemente com o prognóstico do que outros fatores de risco clássicos como a HAS e a DLP³².

Dados dos estudos de Framingham em população de hipertensos avaliados entre 1950 e 1990 mostraram que a incidência de eventos cardiovasculares nos primeiros dez anos de seguimento de três coortes (décadas de 50, 60 e 70) foi de 29% entre homens e 26% entre as mulheres³³.

A presença de HVE ao eletrocardiograma (ECG) aumenta em 5 a 7 vezes, podendo chegar a 9 vezes, o risco de DAC, AVC e IC e está fortemente associado à maior mortalidade em 5 anos (35% em homens e 20% em mulheres)³⁴.

Pacientes hipertensos com HVE ao ECG apresentam maior número de extrassístoles ventriculares e de episódios de taquicardia ventricular sustentada³⁵⁻³⁶. Existe também maior frequência de fibrilação atrial³⁷ e as arritmias complexas são proporcionais ao grau de hipertrofia - para cada 1 mm de aumento de espessura do septo interventricular (SIV) ou da parede posterior (PP) há um aumento de 2 a 3 vezes a ocorrência de arritmias ventriculares complexas^{35,38}.

Hipertensos com HVE apresentam maior incidência de aterosclerose coronária silenciosa ou clínica do que os somente hipertensos. A incidência de IM nestes pacientes aumenta de 6 a 8 vezes³⁹.

Associação entre a aterosclerose de carótidas e aumento da massa do VE foi observada por Roman *et al* em 1995 que evidenciaram uma correlação crescente da prevalência de placas ateromatosas extra-cranianas e aumento da massa do VE⁴⁰.

A detecção de HVE pelo ecocardiograma (ECO) impõe um pior prognóstico, ainda que com menor intensidade do que o ECG. Em subgrupo da população do estudo de Framingham ocorreu uma estreita relação entre aumento da massa ventricular esquerda (MVE) e aumento de eventos cardiovasculares. Nos homens, essa incidência aumentou de 4,7% naqueles com MVE menor que 90 g/m para 12,2% naqueles com MVE maior ou igual a 140 g/m; nas mulheres os valores foram 4,1% e 16,1% respectivamente. O ajuste da mortalidade por qualquer causa com a idade nos pacientes com HVE ao ECO, mostrou aumento de 2 vezes para os homens e quase 3 vezes para mulheres¹⁸.

Opadijo *et al*, em 300 adultos nigerianos, estabeleceram a correlação entre a presença de HVE no ECG e a agregação de fatores de risco CV como PAS, índice de massa corporal (IMC), lípides e glicemia. Observaram que os pacientes que apresentavam HVE e alterações do segmento ST-T no ECG eram os que apresentavam maior agregação de fatores de risco quando comparados a pacientes

que apresentavam apenas HVE e a pacientes que não apresentavam HVE no ECG⁴¹.

O índice de massa ventricular esquerda (IMVE) pelo ECO foi um preditor independente de risco para AVC isquêmico em 1792 participantes de Jackson do grande estudo populacional ARIC (*Atherosclerotic Risk in Communities*)⁴², mesmo após ajustes para os fatores clínicos de risco tradicionais.

A microalbuminúria é preditora de mortalidade cardiovascular em pacientes com HAS. Nestes pacientes a alta prevalência de padrões geométricos desfavoráveis do VE e disfunção ventricular esquerda ao ECO e sinais precoces de danos vasculares extra-cardíacos, tornando a microalbuminúria um forte indicador de alto risco cardiovascular⁴³⁻⁴⁴.

Em grande população de hipertensos do estudo LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint*), nos pacientes com HVE ao ECG e livres de falência renal manifesta observou-se que quando a HVE persistia em dois ECG consecutivos havia uma prevalência aumentada de micro e macroalbuminúria comparados com pacientes sem HVE persistente ao ECG. A excreção elevada de albumina relacionou-se à HVE independentemente da idade, PA, DM, raça, creatinina sérica ou fumo, sugerindo paralelamente dano cardíaco e albuminúria⁴⁵.

Assim como a microalbuminúria, os níveis elevados de proteína C reativa (PCR) ultra-sensível também têm sido associados com risco cardiovascular aumentado em adultos hipertensos. A HVE associou-se com níveis elevados de PCR em crianças com hipertensão arterial primária recém diagnosticada e sem tratamento anti-hipertensivo. A redução da PA com o tratamento com inibidor da enzima conversora de angiotensina e hidroclorotiazida reduziu a HVE enquanto que baixou os níveis de PCR⁴⁶.

Evidências sugerem que a regressão da HVE associa-se à redução da morbimortalidade cardiovascular. No estudo de Framingham, a regressão dos sinais eletrocardiográficos de HVE associou-se á redução do risco de MS, IM e ICC. Dos 5209 pacientes seguidos durante 10 anos, a incidência de eventos (morte de causa cardiovascular, IM, AVC, angina ou necessidade de revascularização miocárdica) foi menor naqueles com regressão da HVE em comparação com aqueles em que a mesma persistiu (3% vs 25%, respectivamente). Além disso, nos pacientes com MVE normal no início do estudo, aqueles que não desenvolveram HVE durante os

10 anos de acompanhamento tiveram menos eventos cardiovasculares do que aqueles com aumento da MVE (5,1% vs 31,6% respectivamente)^{32,47}.

A regressão da HVE com o tratamento anti-hipertensivo associou-se à redução da incidência de eventos cardiovasculares no estudo de Verdecchia et al. Em 430 hipertensos acompanhados por aproximadamente 2,8 anos a prevalência de HVE ao ECO foi de 26% e a taxa de eventos de 3,9% ao ano. A taxa de eventos cardiovasculares naqueles que apresentaram melhora da HVE ao ECO com o tratamento foi de 1,58/100 pessoas/ano, enquanto que naqueles sem mudança ou com piora da HVE foi de 6,27/100 pessoas/ano⁴⁸.

Okin et al, durante tratamento anti-hipertensivo, observaram redução significativa da morbi-mortalidade cardiovascular com a redução da HVE detectada pelos critérios eletrocardiográficos de Cornell e Sokolow-Lyon⁴⁹. Ao ECO, com a redução de 25,3 g/m² de MVE (correspondente a um desvio padrão) houve redução significativa da mortalidade e morbidade cardiovascular⁵⁰.

1.7 Prevalência da HVE

A prevalência da HVE varia de acordo com o método utilizado para a sua detecção. Os primeiros estudos da prevalência da HVE foram baseados no ECG sendo que dados iniciais dos estudos de Framingham indicam aproximadamente 3% da população geral⁶ e 5% da população de hipertensos⁵¹. O ECO, exame mais sensível e específico que o ECG, na mesma população de Framingham, mostrou uma prevalência de HVE de 16% para os homens e 19% para as mulheres⁵²

Kannel em 1996 relatou aumento progressivo da prevalência da HVE com o envelhecimento, que variou de 8% nos homens com idade inferior a 30 anos a 33% quando apresentavam mais de 70 anos. As taxas correspondentes nas mulheres foram de 5% e 49%, respectivamente, aos 30 e 70 anos^{6,53}. A prevalência da HVE mostrou-se diretamente proporcional aos níveis pressóricos variando de 20% na forma leve até 50% na grave^{53,54}.

Em estudo norueguês a prevalência de HVE pelo ECO foi de 14,9% e 9,1% para homens e mulheres, respectivamente. Neste estudo os valores utilizados como limites superiores da normalidade foram 145g/m² para homens e 125g/m² para

mulheres correspondendo ao percentil 97,5 de uma população de 954 normotensos saudáveis⁵⁵.

Verdecchia *et al* publicaram resultados do estudo italiano MAVI, onde encontraram prevalência da HVE de 19,7% pelo ECG e de 28,5% pelo ECO em hipertensos não complicados⁵⁶.

No estudo LIFE foi avaliada a prevalência de HVE e remodelamento concêntrico pelo ECO em hipertensos com HVE diagnosticada pelo ECG. Neste estudo, os critérios eletrocardiográficos utilizados identificaram uma prevalência acima de 70% de HVE anatômica⁵⁷.

O estudo russo de S. Petersburg determinou a prevalência da HVE ao ECO em hipertensos com diferentes valores de corte, avaliou a distribuição dos padrões geométricos do VE e avaliou também o impacto dos diferentes determinantes demográficos na prevalência da HVE e nos padrões de remodelamento. O sexo, grau e tipo de obesidade, níveis pressóricos e duração da hipertensão contribuíram para o grau de HVE e para o padrão de remodelamento. Neste estudo, o uso de diferentes valores de corte pôde influenciar significativamente a avaliação da prevalência de HVE. Critério menos rígido pode superestimar a prevalência do remodelamento estrutural do VE, enquanto que a implementação de critérios específicos para o sexo para a definição da HVE aumenta a sensibilidade do método. Neste estudo a HVE excêntrica foi tão comum para a hipertensão quanto a HVE concêntrica, proporcional à idade e mais freqüentemente observada em homens⁵⁸.

1.7 Determinantes da HVE

O estresse hemodinâmico da carga pressórica desempenha papel principal no desenvolvimento de HVE, entretanto outros fatores independentes como a idade, altura, PAS e IMC corporal participam com intensidades variáveis⁵⁹. A pressão aferida pela MAPA, mais do que a PA de consultório tem sido identificada como um determinante para a HVE⁶⁰. Fatores ambientais como a ingestão abusiva de álcool ou sal⁶¹⁻⁶², DM e atividade física⁵⁹, além de fatores humorais (catecolaminas,

insulina, renina, angiotensina II e fator de crescimento) e genéticos⁶³, igualmente associam-se à HVE.

A variável psicossocial foi avaliada em um estudo prospectivo de 20 anos em uma população de não fumantes e com atividade física e não foi observada associação com a HVE⁶⁴.

O risco do desenvolvimento de HVE diagnosticada pelo ECG relacionou-se fortemente com os níveis pressóricos em ambos os sexos. A HVE apareceu dentro de 12 anos na metade dos participantes do estudo de Framingham com PAS acima de 180mmHg, mas mesmo hipertensos leves com PAS de 140 a 160mmHg tinham mais que o dobro do risco de desenvolvimento de HVE⁶⁵.

Estudos sugerem que a magnitude da HVE possa ser determinada em parte por herança genética o que foi demonstrado pelo estudo de gêmeos⁶⁶. Outro estudo observou que a MVE correlacionou-se com o grupo étnico⁶⁷.

Genes podem participar no desenvolvimento da HVE sem envolvimento com os níveis pressóricos, sendo que neste contexto o SRAA é a importante via de estimulação do crescimento celular e da fibrose⁶⁸. Em jovens descendentes de pais hipertensos, aumento da MVE já pode ser detectada pelo ECO, mesmo quando a PA ainda não se tornou definitivamente aumentada⁶⁹.

Alguns estudos relacionam a idade com o desenvolvimento da HVE⁷⁰, associando-a como um processo intrínseco do envelhecimento, porém uma análise mais apurada dos estudos de Framingham não demonstrou tal associação⁷¹. Existem fatores que podem colaborar com o aumento da MVE durante o envelhecimento como o aumento dos níveis pressóricos mesmo dentro da faixa de normalidade, o aumento progressivo da resistência arterial periférica, a substituição gradual dos miócitos por tecido conectivo e os processos degenerativos como a amiloidose⁷².

Em relação ao sexo, para qualquer nível pressórico a mulher tem massa cardíaca menor que o homem, fato talvez relacionado ao aspecto hormonal. O andrógeno endógeno tem ação trófica no músculo cardíaco, enquanto o estrógeno, além da ação protetora em relação ao desenvolvimento da HVE⁷³, produz efeitos de vasodilatação periférica, diminuindo a pós-carga e aumentando a contratilidade ventricular.

Indivíduos de raça negra além de apresentarem maior prevalência de HAS, apresentam para o mesmo nível pressórico maior intensidade de LOA⁷⁴ e prevalência de HVE 2 vezes maior⁷⁵.

A presença de DM aumenta significativamente o aparecimento da HVE associada à HAS, sendo cerca de 1,7 a 2 vezes maior que para os não diabéticos para o mesmo nível pressórico.

A prevalência da HVE aumenta progressivamente com o IMC; nos obesos é 1,5 a 2,0 vezes maior⁷⁶⁻⁷⁷. A obesidade, particularmente a abdominal aumentou significativamente a prevalência de HVE em hipertensos no estudo russo de St. Petersburg⁵⁸. O aspecto anatômico da HVE mais freqüente encontrado na obesidade é o tipo excêntrico⁵⁴. O aumento da massa adiposa, além da associação com a HAS, provoca aumento da volemia e desta forma aumento da pré-carga.

1.9 Conseqüências da HVE

1.9.1 Arritmias

A condução do estímulo elétrico e a repolarização no coração hipertrófico estão prejudicadas. Pacientes com HVE apresentam mais extrassistolia ventricular e arritmias ventriculares complexas, sendo estas responsáveis por morte súbita. As arritmias são mais freqüentes em pacientes com HVE e alterações do segmento ST-T³⁸. A ocorrência das arritmias complexas são proporcionais ao grau de hipertrofia³⁸. Observa-se que mesmo na HAS sem HVE, há acréscimo significativo de arritmias em relação a não hipertensos³⁵, fato demonstrado no estudo de McLenahan et al. onde indivíduos do grupo controle apresentavam 2% de arritmias ventriculares; os hipertensos sem HVE 8% e o grupo com HVE 28%³⁶.

Vários mecanismos podem estar implicados na gênese das arritmias. O mecanismo de reentrada está relacionado a fatores anatômicos, como o alargamento dos miócitos, discos intercalares múltiplos e pequenas áreas de fibrose. Fatores mecânicos, como o estiramento das células miocitárias levam a um aumento da automaticidade e fatores funcionais como o próprio aumento da massa ventricular, a reserva coronária diminuída e a isquemia subendocárdica contribuem para o aparecimento destas arritmias^{36,78}.

A fibrilação atrial também é mais freqüente nos pacientes com HVE. Isto explica em parte a relação independente da HVE com o AVC. No estudo de

Framingham, após o ajuste de outras variáveis de risco, a razão de chance para AVC e ataque isquêmico transitório foi de 1,2 a 1,8 para cada quartil de aumento da MVE⁷⁹. Verdecchia *et al*, em seguimento de 2482 pacientes com ritmo sinusal no início do estudo, durante 16 anos, encontraram que para um desvio padrão de aumento de massa havia aumento de 1,2 vezes o risco de fibrilação atrial⁸⁰.

Lonati *et al* estudaram a relação entre HVE e dispersão do intervalo QT em 17 hipertensos e 17 atletas que foram comparados com 17 normotensos sem HVE (controles). Não encontraram diferença entre os atletas e os controles, mas os hipertensos com HVE apresentaram aumento significativo da dispersão do QT⁸¹.

1.9.2 Insuficiência Coronária

Hipertensos com ou sem HVE apresentam em comum a isquemia miocárdica. O aumento da MVE e a tensão elevada são os maiores determinantes do consumo de oxigênio. A aterosclerose coronária é mais comum neste grupo de pacientes, visto que a HAS está implicada diretamente na gênese do ateroma. Estes pacientes têm uma redução da reserva coronária⁸² sendo mais acentuada quanto maior for a MVE. O problema se torna crítico em momentos de hipotensão acompanhados de taquicardia, onde a reserva coronária é mínima e o consumo relativamente aumentado.

A doença microvascular é também comum nos pacientes hipertensos, mesmo na ausência de HVE, e a diminuição da reserva vascular justifica os sintomas clássicos de angina pectoris na ausência de obstruções significativas das artérias coronárias⁸³.

A HAS estimula o aparecimento da DAC porque produz alterações hipertróficas proliferativas provocadas por anormalidades neuro-endócrinas e parácrinas próprias da hipertensão, promove a manutenção a longo prazo de níveis pressóricos elevados e de distúrbios metabólicos que poderão contribuir para acentuar e acelerar as alterações de base na árvore coronariana e além disso, as variações intensas e agudas da PA e da frequência cardíaca podem desestabilizar lesões vasculares já estabelecidas.

A HAS aumenta o risco de complicações do IM tais como rotura da parede livre do VE, do SIV, do músculo papilar e formação de aneurisma do VE.

A MS guarda relação com a HAS sendo que a média em relação a PAD dobra quando passa de 94 para 105 mmHg e uma grande porcentagem desta ocorre por fibrilação ventricular causada geralmente por DAC.

Os hipertensos com HVE têm prevalência muito maior de DAC silenciosa ou clínica do que os pacientes somente hipertensos³⁹. Na HVE o crescimento desproporcional da massa cardíaca em relação aos capilares, propicia um desequilíbrio entre a proliferação vascular e o crescimento vascular predispondo a isquemia relativa⁸⁴. A incidência de IM nos hipertensos com HVE aumenta de 6 a 8 vezes⁸⁵.

1.9.3 Insuficiência cardíaca

A HAS é a causa mais freqüente de desenvolvimento de IC. Hipertensos apresentam risco 2 a 3 vezes maior de evoluir para IC que normotensos⁸⁶.

Os hipertensos, independente da presença de HVE, apresentam frequentemente prejuízo da função diastólica, com alteração do relaxamento ventricular, que pode ser considerada uma das anormalidades mais precoces da disfunção cardíaca causada pela HAS. Habitualmente esta disfunção pode preceder alterações da contração ventricular (disfunção sistólica).

As disfunções diastólica e sistólica do miocárdio associam-se à HVE. Em vista do desempenho sistólico e o enchimento diastólico estarem prejudicados na HAS e na HVE, a hipertensão não tratada e de longa duração, pode levar na grande maioria das vezes à IC; mais de 80% dos pacientes com IC apresentaram PA elevada⁸⁷.

Na IC grave, a queda do débito cardíaco pode ocasionar diminuição da PA previamente elevada e condicionar o diagnóstico indevido de cardiomiopatia dilatada e portanto tornar menos aparente a HAS na história natural.

1.9.3.1 Insuficiência cardíaca diastólica

A complacência diastólica é o resultado da interação complexa de diversos fatores como a própria rigidez passiva do miocárdio, a geometria da câmara, a

interação entre os ventrículos e a força de contenção do pericárdio⁸⁸. A hipertrofia dos miócitos e o remodelamento ventricular esquerdo estão associados à disfunção diastólica.

A IC diastólica está fortemente ligada à HVE. Nas fases iniciais, o enchimento está diminuído devido ao comprometimento do relaxamento e com a progressão do processo hipertrófico haverá diminuição progressiva da complacência. O ventrículo torna-se cada vez mais rígido necessitando pressões de enchimento cada vez maiores, havendo correlação nítida entre a massa e a redução do enchimento do ventrículo⁸⁹.

1.9.3.2 Insuficiência cardíaca sistólica

A IC sistólica também apresenta relação direta e linear à ocorrência de HVE. A partir de um determinado momento o coração hipertrofiado torna-se incapaz de manter a contratilidade cardíaca. Diversos autores verificaram uma relação quase linear entre o grau de hipertrofia e a diminuição da contratilidade⁸⁹.

Fatores como o estado da circulação arterial coronária e a perfusão miocárdica, isoformas de ATP-ase da miosina, a capacidade de manipulação do Ca^{+2} intracelular e de fosfatos de alta energia, o estado dos receptores β -adrenérgicos miocárdicos e o conteúdo do colágeno no espaço intersticial participam na redução do componente sistólico ventricular⁹⁰.

As transformações que ocorrem no interstício e no espaço perivascular têm importância fundamental no desempenho do coração. A rede miofibrilar de colágeno, que é responsável pela sustentação e alinhamento dos miócitos e da rede vascular e pela transmissão da força de contração ao ventrículo, quando aumentada excessivamente pode acarretar desarranjos estruturais e comprometer a contratilidade⁹¹⁻⁹².

À medida que o processo cardíaco evolui, o coração com HVE não consegue mais suportar a pós-carga, e as câmaras se dilatam, havendo queda do débito cardíaco. Todo o cenário neuro-hormonal ativa-se, na tentativa de compensação, aumentando a atividade do SNS e do SRAA. Estes mecanismos de compensação

são parciais e provisórios, já que ao persistirem, provocam mais vasoconstrição e isquemia miocárdica prejudicando ainda mais o coração na sua função de bomba.

Em seu livro, *Principles and Practice of Medicine*, editado há mais de 100 anos, Sir William Osler, descreveu as três fases do desenvolvimento da HVE: um primeiro período de desenvolvimento da HVE; uma segunda fase de compensação completa, na qual o coração, mesmo com sua estrutura modificada, consegue manter um fluxo sanguíneo tecidual adequado às necessidades metabólicas teciduais; a fase de perda da compensação completa e início do desenvolvimento da IC congestiva⁹³.

1.10 Diagnóstico da HVE

1.10.1 Eletrocardiograma (ECG)

O ECG é um método não invasivo, muito útil e mais utilizado para diagnóstico de HVE. Apesar de sua baixa sensibilidade é um método bastante específico, constituindo-se num forte preditor de mau prognóstico. É um método de baixo custo, reproduzível e de fácil aplicabilidade.

Os padrões eletrocardiográficos de HVE são baseados no aumento da espessura das paredes e tamanho do VE, expressos na magnitude dos potenciais elétricos gerados pela MVE bem como, em função da velocidade de condução intraventricular dos estímulos elétricos da despolarização e repolarização.

O aumento da MVE geralmente causa um incremento na amplitude do QRS com um desvio de orientação para esquerda e posterior das forças elétricas, originando ondas S profundas nas derivações precordiais direitas. Além disso, o aumento da espessura das paredes do VE prolonga o tempo de ativação, resultando no aumento de duração do QRS e da deflexão intrinsecóide - tempo entre o início da inscrição e o ponto máximo do complexo QRS nas derivações precordiais esquerdas⁹⁴⁻⁹⁵.

As alterações do segmento ST e da onda T relacionadas com anormalidades da repolarização ventricular do tipo “strain”, caracterizam-se por apresentar infradesnívelamento do segmento ST com convexidade para cima, em conjunto com

onda T de aspecto negativo nas derivações precordiais e periféricas esquerdas. Este padrão de anormalidade da repolarização ventricular tem se associado a importante estresse sistólico na parede do VE, além de aumento da massa e disfunção do VE^{14,96}.

Todavia, a precisa correlação entre os achados anatomo-patológicos e as manifestações do ECG permanecem obscuras. A avaliação dos critérios do ECG para HVE determinada pela massa do músculo cardíaco *in vivo* através da ventriculografia e ECO tem produzido resultados diversos⁹⁷⁻⁹⁸

Um dos critérios mais antigos e mais utilizados, proposto por Sokolow & Lyon⁹⁹, define HVE quando o $SV1 + RV5$ ou $V6 \geq 35$ mm, porém são de baixa sensibilidade (em torno de 20-30%) mas excelente especificidade (Tabela 1)¹⁰⁰.

Casale et al¹⁵ propuseram um critério eletrocardiográfico de voltagem gênero-específico para o diagnóstico da HVE (critério de voltagem de Cornell): soma-se a amplitude da onda R da derivação aVL com a onda S da derivação precordial V₃. A HVE é considerada quando, nos homens, os valores forem superiores a 28 mm e, nas mulheres, quando ultrapassarem 20 mm.

Posteriormente, o grupo de Cornell introduziu uma modificação no critério original incorporando o produto da soma da voltagem da onda R de aV_L com a onda S de V₃ pela duração média do QRS. A HVE estaria presente quando o valor obtido fosse maior do que 2400mm/s¹⁰¹.

Romhilt & Estes estabeleceram um sistema de pontos em uma série de casos autopsiados especialmente hipertensos e coronariopatas, comparando com os demais critérios existentes e obtiveram especificidade de 97% e sensibilidade de 60% (Tabela 2)¹⁰².

Devido ao desempenho do ECG ter uma acurácia baixa no diagnóstico da HVE, Schillaci et al (1994) observaram em população ambulatorial de hipertensos participantes do estudo de PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale), após a avaliação de diversos parâmetros eletrocardiográficos, que o melhor desempenho era do escore de Perugia: combinação de três critérios considerados altamente específicos e de melhor sensibilidade quando utilizados combinadamente: o escore de pontos de Romhilt-Estes, o padrão do segmento ST-T tipo “strain” e o de voltagem de Cornell modificado (homens com R de aV_L + S de V₃ > 28 mm e mulheres com o mesmo valor original de > de 20 mm).

Tabela 1. Critérios eletrocardiográficos de HVE

Critérios	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
$R_I + S_{III} > 25 \text{ mm}$	10,6	100
$R_{aV_L} > 7,5 \text{ mm}$	22,5	96,5
$R_{aV_L} > 11 \text{ mm}$	10,6	100
$R_{aV_F} > 20 \text{ mm}$	1,3	99,5
$S_{V_1} + R_{V_{5-6}} \geq 35 \text{ mm}$	42,5	95
V_1 - V_6 : maior S + maior R > 45 mm	45	93
$R_{V_{5-6}} > 26 \text{ mm}$	25	98
Romhilt-Estes	60	97

Tabela 2. Sistema de Pontos e Escore de Romhilt-Estes para HVE

1. Voltagem	3 pontos
Onda R ou S nas derivações dos membros $\geq 20 \text{ mm}$	
Onda S em V_1, V_2 ou $V_3 \geq 30 \text{ mm}$	
Onda R em V_4, V_5 ou $V_6 \geq 30 \text{ mm}$	
2. Segmento S-T e onda T com padrão de "strain"	
Sem uso de digital	3 pontos
Em uso de digital	1 ponto
3. Desvio do Eixo do QRS para Esquerda $\geq -15^\circ$	2 pontos
4. Duração do QRS $\geq 0,09$	1 ponto
5. Aumento do Átrio Esquerdo (Sinal de Morris)	3 pontos
Onda P em $V_1 > 1 \text{ mm}$ de profundidade e duração $> 0,04 \text{ seg.}$	
(Na ausência de estenose mitral)	
6. DEFLEXÃO INTRINSECÓIDE EM V_5 E $V_6 \geq 0,05 \text{ SEG.}$	1 PONTO
Interpretação	
HVE	5 pontos
Provável HVE	4 pontos

No ECG abaixo (Figura 1) podemos verificar a presença dos critérios eletrocardiográficos discutidos acima, com exceção do critério R de $aVL \geq 11$.

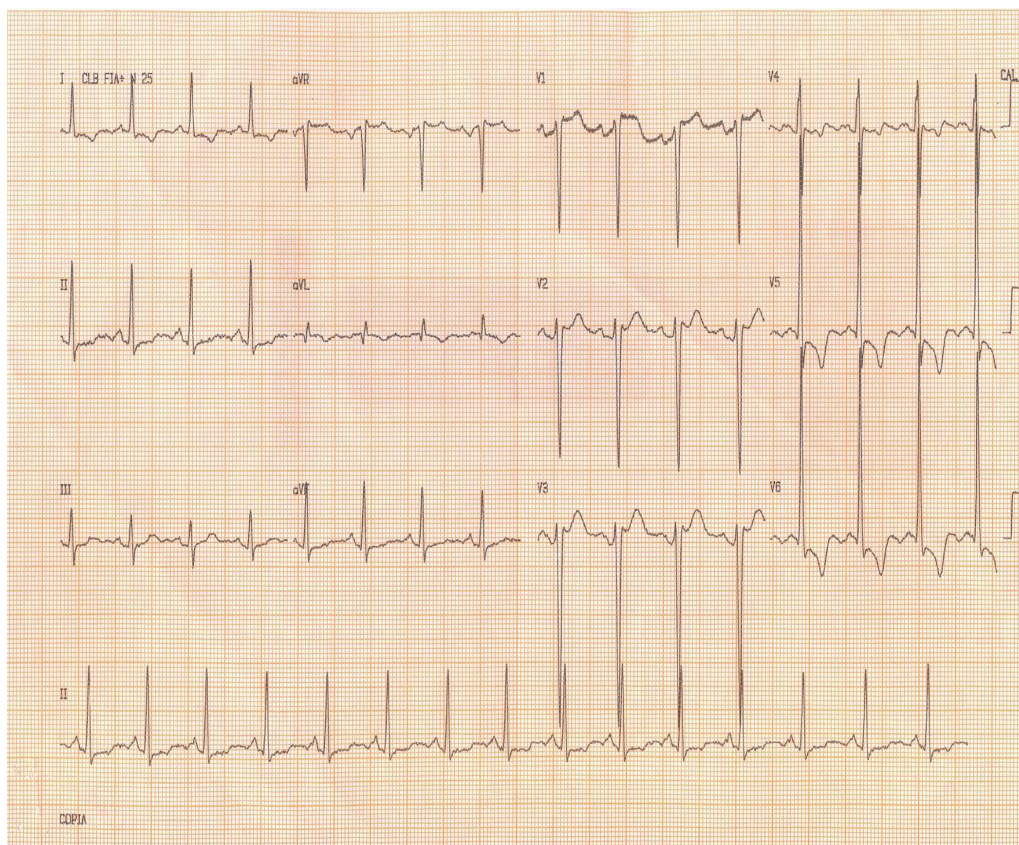


Figura 1- Eletrocardiograma de paciente 51 anos, feminina, HAS estágio 3. A exceção do critério R de $aVL \geq 11$, todos os outros critérios avaliados estão presentes.

Toda vez que um critério diagnóstico é introduzido na prática clínica apresenta resultados surpreendentes. Todavia, com a utilização nos mais diversos cenários clínicos, logo se constata sua limitação. Este interessante fenômeno tem ocorrido também com o ECG. A tabela 3 demonstra a sensibilidade e especificidade de diferentes critérios eletrocardiográficos para o diagnóstico de HVE.

Tabela 3 - Sensibilidade e especificidade de vários critérios para o diagnóstico de HVE

Crítérios	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
SV_1 ou $SV_2 + RV_5 \geq 35$	56	87
$SV_1 + RV_5$ ou $V_6 > 30$	56	89
SV_1 ou $V_2 + RV_5$ ou $V_6 > 35$	56	88
$SV_2 + RV_4$ ou $RV_5 > 35$	56	85
$R + S > 40$	55	86
$SV_1 + RV_5 > 30$	51	89
$SV_2 + RV_5 > 35$	50	89
$RS > 35$	41	91
$SV_1 + RV_5 > 33$ (mulheres)	39	93
$SV_1 + RV_5 > 36$ (homens)	39	93
$RV_5 \geq 20$	38	91
SV_1 ou $SV_2 + RV_6 > 40$	38	97
$SV_2 + RV_5$ ou $RV_6 > 45$	34	97
Eixo para esquerda ≥ -30	24	87
$RaV_L > 7,5$	23	96
$RV_6 > RV_5$	23	89
$RV_6 > 20$	22	98
$SV_1 \geq 24$	19	100
Índice de Lewis ≥ 17	18	98

Na tabela 4 apresentamos alguns resultados sobre a sensibilidade e especificidade de diversos critérios eletrocardiográficos para a HVE, conforme relatado pelos seus autores^{101,103-105}

Tabela 4 - Sensibilidade e Especificidade dos Diversos Critérios

Eletrocardiográficos para HVE, conforme os trabalhos originais.

Critérios	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Sokolow-Lyon $RV_{5-6} + SV_1 \geq 35\text{mm}$	57	86
Cornell – Voltagem $R_{aVL} + S_{V_3}$ H: $> 28\text{ mm/M}$ $> 20\text{mm}$	42	96
Cornell Voltagem – Duração $> 2400\text{ mm/mseg}$	51	95
Romhilt-Estes > 5 pontos	52	97
Critério de Perugia (Romhilt-Estes; ST-T strain, Cornell mod.(homens $> 24\text{ mm}$)	34	93

1.10.2 Radiografia de Tórax

A radiografia de tórax é um método pouco sensível para se detectar alterações relacionadas a HAS principalmente nas fases iniciais. O aumento da área cardíaca visto nas radiografias é um achado inespecífico, pois pode tanto incluir dilatação como também a hipertrofia¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ (Figura. 2).

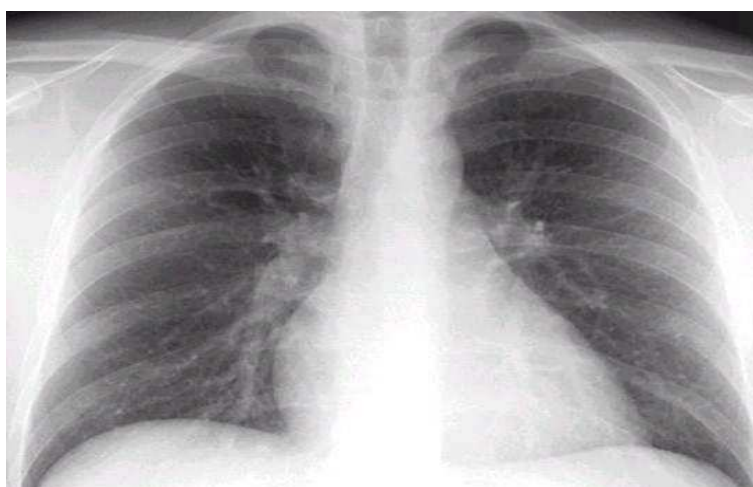


Figura 2- Radiografia de tórax de paciente 65 anos, masculino e HAS estágio 2. Observa-se aumento da área cardíaca.

É necessário muito cuidado ao se analisar evidências de disfunção cardíacas nas alterações da forma do coração. Entretanto em um paciente hipertenso não tratado evidências radiológicas de dilatação cardíaca sugerem um aumento do risco de complicações cardiovasculares futuras.

1.10.3 Ecocardiograma

O ECO é um método muito superior para a determinação da HVE quando comparado com o ECG. Estudos comparando a HVE ao ECO com achados de necropsia têm relatado sensibilidade próxima de 100% com especificidade de 85%¹⁰⁸⁻¹⁰⁹, enquanto que a sensibilidade do ECG foi somente 20 a 50% tornando o ECO o método de escolha¹⁰⁹.

Desde os trabalhos pioneiros de correlação anatômica^{104,110-111}, e avaliação funcional^{52,112} o ECO tem sido utilizado como método de referência na determinação da MVE, principalmente, na estratificação de severidade da HAS. Devido ao baixo custo e fácil manuseio é considerado o método não invasivo de eleição para o diagnóstico de aumento da MVE, que também avalia a função e a integridade das estruturas cardíacas.

Com a utilização do ECO verificou-se prevalência da HVE entre 15 e 20% na população adulta. Estes valores são cerca de 3 a 4 vezes maiores que aqueles encontrados pelo ECG^{15,18,52}. Além disso, a HVE diagnosticada pelo ECO tem demonstrado ser um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares e de mortalidade, tanto na população em geral como em pacientes hipertensos^{18,52,113}.

O diagnóstico da HVE é feito através da análise da MVE e da espessura diastólica do SIV e da PP¹¹⁴⁻¹¹⁸. No adulto normal a espessura diastólica do SIV e da PP variam de 8 a 11 mm e valores superiores ao limite máximo indicam graus variáveis de hipertrofia miocárdica.

O doppler é um bom método para avaliar os efeitos da HAS na função do VE. Pode-se examinar a complexa interação da pressão atrial esquerda, com a complacência e a contratilidade do átrio esquerdo, pelo exame dos traçados do fluxo da

valva mitral¹¹⁷. Pode detectar alterações na função diastólica, sendo um dos achados mais precoces encontrados na HVE¹¹⁹.

O procedimento utilizado para a detecção da MVE pelo ECO é relativamente simples e preciso em corações com forma normal, como costumam ser os indivíduos hipertensos. Habitualmente identifica-se um segmento médio do VE, logo abaixo do plano de inserção dos músculos papilares da válvula mitral pelo ECO bidimensional, e em seguida utiliza-se o Modo M que melhor identifica as bordas do SIV e da PP. Com a imagem congelada no aparelho ou com impressão de imagem fotográfica de alta definição (off-line), realiza-se então as medidas correspondentes às espessuras do SIV, da PP e do DDVE.

Quando ocorrer distorção da geometria do coração pela presença de hipertrofia do ventrículo direito ou infarto do miocárdio, recomenda-se a utilização do eco bidimensional para a determinação da MVE¹²⁰⁻¹²².

A MVE é obtida através de cálculos matemáticos preconizados por Devereux¹¹⁰ onde utilizando-se as medidas do SIV, PP e diâmetro diastólico do VE (DDVE) obtém-se a $MVE = 1,04 [(SIV + DDVE + PP)^3 - DDVE^3] - 13,6$.

Avaliações posteriores demonstraram que ocorre superestimação de 20% da MVE por esta fórmula. Esta diferença foi corrigida com pequena modificação decorrente de ajuste realizado pelo método de regressão simples modificada por Devereux¹²⁰⁻¹²¹ na Convenção de Penn ficando a fórmula modificada como a seguir: $MVE = 0,8 [1,04 (SIVd + PPVEd + DDVE)^3 - DDVE^3] + 0,6 \text{ g}$.

O valor encontrado para MVE deve ser corrigido para a superfície corpórea (SC) ou altura^{18,110,123-127}. A MVE pode ser indexada à SC em metros quadrados (m^2) calculada pela equação de Mosteller ($0,20247 \times \text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}$).¹²⁸⁻¹²⁹ ou pela fórmula de Du Bois^{108,123}: $SC = [(\text{peso}-60) \times 0,01] + h$, onde o peso é em quilogramas (kg), e a altura em metros (m). A MVE também pode ser indexada pela altura, como recomendado para pacientes obesos, utilizando a altura elevada ao quadrado, conforme proposto por Rosa e cols¹²⁴, obtendo-se o parâmetro MVE/H^2 .

Assim, a normalização da MVE pela SC ou altura representa o real impacto para a medida do índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE).

Não há um consenso sobre os valores normais de MVE (Tabela 5). Dados derivados da população dos estudos de Framingham, que fazem a normalização da MVE pela altura propõem, para os homens, limites superiores a 143 g/m e, para

mulheres, 102g/m¹⁸. A massa do VE considerada normal segundo Cornell é até 109g/m² para a mulher e 134g/m² para o homem¹¹⁵. Os valores de normalidade nos estudos de Framingham são 100g/m² e 131g/m², respectivamente, para a mulher e homem¹¹⁶. Para a “*American Society of Echocardiography*” e a “*European Association of Echocardiography*” os valores de normalidade devem ser inferiores a 89g/m² e 103g/m², respectivamente para a mulher e o homem¹¹⁷.

Tabela 5 - Estudos com Determinação da Massa do Ventrículo Esquerdo pelo Ecocardiograma

AUTOR	Desenho	Número homens (%)	Idade	População	Critério de HVE (MVE)
Levy et al	coorte	3220 (43)	56	Framingham	H: ≥ 143 g/m ² M: ≥ 102 g/m ²
Koren et al	coorte	253 (65)	47	HAS,DCV,DM	≥ 125 g/m ²
Muisan et al	coorte	151 (58)	45	HAS	H:≥134g/m ² M:≥ 110 g/m ²
Liao et al	coorte	436 (37)	51	Angiografia	H:≥117g/m ² M:≥ 104 g/m ²
Ghalil et al	coorte	404 (66)	54	Sem DAC	H:≥131g/m ² M:≥110 g/m ²
ASE-Penn					H:≥131g/m ² M:≥110 g/m ²

Embora se observe na literatura tendência na redução dos valores de normalidade para a massa do VE, em relação ao proposto inicialmente pelo grupo de Framingham, tem-se demonstrado que independente dos índices utilizados a detecção de HVE confere sistematicamente um risco aumentado para eventos cardiovasculares e morte¹²⁹.

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do gênero na sensibilidade de alguns dos critérios eletrocardiográficos utilizados para a detecção de HVE, de acordo com a progressão do grau de hipertrofia ventricular.

3. CASUISTICA E METODO

3.1 Casuística

Foram estudados 874 pacientes consecutivos, hipertensos, em acompanhamento ambulatorial no setor de Cardiopatia Hipertensiva da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina / Hospital São Paulo (UNIFESP – EPM) e em uso regular da medicação anti-hipertensiva. Todos foram submetidos a ECG de 12 derivações e a ECO. Alguns dos critérios eletrocardiográficos mais utilizados para o diagnóstico de HVE foram avaliados e comparados com o IMVE, obtido pelo ECO, no grupo de homens e mulheres.

3.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes em acompanhamento no Ambulatório da Unidade de hipertensão da Divisão Cardiovascular do Hospital São Paulo – UNIFESP e que estavam em uso regular da medicação. Todos foram avaliados de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (médias das PA superiores ou iguais a 140x90mmHg em três consultas consecutivas no intervalo de pelo menos uma semana ou em utilização de medicação anti-hipertensiva).

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentavam doença orovalvar, DAC aguda ou crônica, IM prévio, doença de Chagas, distúrbios do ritmo, bloqueios de ramo, uso de digital, síndromes de pré-excitação ventricular, pacientes com grandes massas do VE, qualidade técnica inadequada do ECO ou qualquer outra condição que potencialmente pudesse distorcer a geometria do VE e a análise eletrocardiográfica.

3.2 Método

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFESP-EPM aprovou o protocolo do estudo (Anexos 1 e 2), de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki.

3.2.1 Tipo e desenho do estudo

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, no qual foram analisados traçados de ECG de repouso, de 12 derivações, de pacientes portadores de HAS, segundo os critérios recomendados pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹. Todos os pacientes já possuíam o diagnóstico de HVE, de acordo com os critérios da *American Society of Echocardiography/European Society of Cardiology*.¹²⁹

Os dados coletados foram armazenados em banco de dados informatizado (planilhas de *Excel, Microsoft for Windows, EUA*). Constavam das planilhas as características demográficas e demais variáveis eletrocardiográficas e ecocardiográficas de interesse para a realização do estudo.

3.2.2 Eletrocardiograma

Foi realizado ECG de repouso com o paciente em posição supina, obtendo-se as 12 derivações, velocidade de registro de 25 mm/s, calibração padronizada para 1,0 mV/cm (aparelho Dixtal EP3, Brasil). O traçado foi decodificado (Anexo 3) e, para análise das diversas variáveis, utilizou-se lupa que permitia aumento de cinco vezes em sua face de contato com o traçado, para maior precisão da análise.

Foram quantificados, pelo mesmo observador, um cardiologista de grande experiência, o eixo e a duração do complexo QRS, a amplitude da onda R nas derivações D₁, aV_L, V₅ e V₆, a amplitude da onda S em V₁, V₂ e V₃, o padrão *strain* em V₅ e V₆, bem como a maior amplitude das ondas R e S nas derivações do plano horizontal. A duração do complexo QRS, que representa a duração da ativação

ventricular, foi medida na derivação cujo complexo QRS era mais largo (usualmente nas derivações V2 e V3 e que foram utilizadas), porque nesta derivação os vetores iniciais ou terminais estão perpendiculares ao eixo desta derivação, criando um segmento isoelétrico. Por convenção o eixo do QRS representa a direção média do vetor do QRS no plano frontal e foi determinado usando o sistema de referência derivado do triângulo equilátero de Einthoven.

Foram avaliados, em separado, oito critérios eletrocardiográficos de HVE:

1. Maior S + maior R no plano horizontal multiplicado pela maior duração do QRS [(S + R) X QRS]: soma da maior amplitude da onda S com a maior amplitude da onda R no plano horizontal (em mm), multiplicando-se o total pela duração do complexo QRS (em segundos), onde este for mais largo, normalmente nas derivações V₂ ou V₃. O escore de HVE pelo ECG é definido quando o resultado é $\geq 2.8 \text{ mm.s.}$ ¹³⁰⁻¹³¹

2. Critério de Sokolow-Lyon voltagem: $SV_1 + RV_5$ ou $V_6 \geq 35 \text{ mm.}$ ⁹⁹

3. Critério de Cornell voltagem: $RaV_L + SV_3 \geq 20 \text{ mm}$ para mulheres e $\geq 28 \text{ mm}$ para homens.¹⁰⁰

4. Critério de Cornell duração: $(RaV_L + SV_3) \times \text{duração de QRS}$, para mulheres adicionar 8 mm, $\geq 2440 \text{ mm.ms.}$ ¹⁰²

5. Escore de pontos de Romhilt-Estes: maior amplitude de R ou S $\geq 30 \text{ mm}$ no plano horizontal ou $\geq 20 \text{ mm}$ no plano frontal ou padrão *strain* em V₅ ou V₆ (se em uso de digital vale apenas um ponto) ou crescimento do átrio esquerdo pelo índice de Morris (três pontos); eixo elétrico de ÂQRS acima de menos 30 graus (dois pontos); duração de QRS $\geq 90 \text{ ms}$ em V₅ ou V₆ ou tempo de ativação ventricular $\geq 50 \text{ ms}$ em V₅ ou V₆ (um ponto). Por esse escore HVE é diagnosticada quando a soma é ≥ 5 pontos.¹⁰¹

6. Onda R de $aV_L \geq 11 \text{ mm.}$ ¹³²

7. Escore de Perúgia: HVE é diagnosticada pela presença de um ou mais dos seguintes achados – critério de Cornell, considerando o limite para mulheres $\geq 20 \text{ mm}$ e para homens $\geq 24 \text{ mm}$, escore de Romhilt-Estes e padrão *strain*.¹⁰⁵

8. Presença do padrão *strain*: definido como uma depressão convexa do segmento ST com inversão assimétrica da onda T oposta ao complexo QRS nas derivações V₅ ou V₆.¹⁴

A análise de reprodutibilidade do método foi feita por três observadores que interpretaram, de forma independente, 100 traçados de ECG retirados

aleatoriamente para análise da amplitude das ondas R e S e duração do complexo QRS.

3.2.3 Ecocardiograma transtorácico

O ECO foi realizado em todos os pacientes por dois ecocardiografistas com nível 3 de treinamento de acordo com as diretrizes preconizadas pela força-tarefa da *American College of Cardiology/American Heart Association*.¹³³ Ressalte-se que nenhum destes dois observadores manteve qualquer relação com a análise dos traçados de ECG.

O ECO foi realizado com o paciente em decúbito lateral esquerdo, utilizando-se ecocardiógrafo ATL 1500 (USA), equipado com transdutores de 2,0 e 3,5 MHz, procedendo-se aos cortes ecocardiográficos usuais para obtenção de completo estudo aos modos M, bidimensional e Doppler pulsátil, simultaneamente ao registro contínuo do ECG. Cada variável foi medida duas vezes, levando-se em conta a média aritmética.

De acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography*¹²⁹ a espessura do SIV e da PP foram obtidas em diástole e a MVE foi calculada pela fórmula de Devereux modificada, conforme discutido anteriormente. A massa do VE foi corrigida para a SC.

O diagnóstico ecocardiográfico de HVE foi firmado quando o IMVE foi maior que 88g/m^2 para mulheres e maior que 102g/m^2 para homens.¹²⁹ Foi calculada, também, a espessura relativa da parede do VE (ERP) pela fórmula $ERP = 2 \times PP/DDVE$, onde PP é a parede posterior do VE em diástole e DDVE é o diâmetro diastólico final do VE. A partir do cálculo da ERP foi possível estabelecer os dois padrões geométricos de HVE: concêntrico, quando a $ERP \geq 0,42$ e excêntrico, quando $ERP < 0,42$.¹²⁹

3.2.4 Medidas antropométricas

Foram verificados peso e altura dos pacientes estudados. A superfície corpórea, em m², foi calculada conforme a equação de Mosteller ($0,20247 \times \text{peso}^{0,425} \times \text{altura}^{0,725}$).¹³⁴ O IMC foi calculado pela divisão do peso (Kg) pelo quadrado da altura (H²).

3.2.5 Análise estatística

Variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão. Variáveis categóricas foram expressas em percentagem. Todas as probabilidades de significância (valores de p) apresentados são do tipo bicaudal. Valores de sensibilidade foram estimados em cada uma de duas amostras independentes e, em seguida, comparados com teste exato de Fisher. Para o estudo da reprodutibilidade utilizou-se o teste de Kappa. Nesse teste admite-se que valores acima de 0,75 sejam considerados excelentes, abaixo de 0,40 como de pobre concordância, e entre 0,40 e 0,75 como de boa concordância. Para a verificação de significância estatística, em todas as comparações, foram considerados intervalos de confiança de 95% e $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Dos 874 pacientes hipertensos e com HVE ao ECO incluídos no estudo 265 eram do gênero masculino (30,3%) e 609 do gênero feminino (69,7%), com média de idade de $59,7 \pm 10,8$ anos.

A tabela 6 mostra a distribuição por gênero e por grau de HVE, bem como as características gerais da amostra estudada.

Tabela 6 – Características da população estudada

Variável	HVE leve (n=321)		HVE moderada		HVE grave	
Sexo (n)	M (89)	F (232)	M (60)	F (156)	M (116)	F (221)
Idade (anos)	$59,2 \pm 11,4$	$58,6 \pm 10,4$	$60,4 \pm 10,6$	$60,6 \pm 9,5$	$61,1 \pm 11,0$	$59,9 \pm 11,6$
SC (m ²)	$1,8 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$
IMC	$27,2 \pm 6,3$	$28,4 \pm 5,3$	$26,2 \pm 3,8$	$28,3 \pm 5,3$	$25,6 \pm 3,4$	$28,0 \pm 5,2$
IMVE (g/m ²)	109,3*	93,7*	123,9*	106,4*	153,4*	128,5*

*Mediana; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; M= masculino; F= feminino; SC = superfície corpórea; IMC = índice de massa corpórea; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo.

Pode-se observar que de sensibilidade os critérios eletrocardiográficos são mais eficazes em diagnosticar HVE quanto maior o IMVE (Gráfico 1).

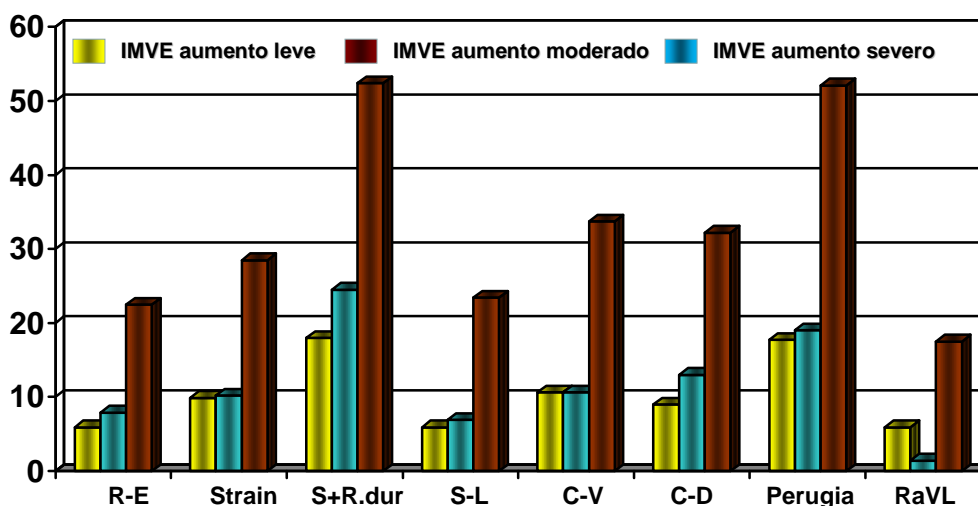


Gráfico 1 – Sensibilidade dos diversos critérios eletrocardiográficos de acordo com o índice de massa ventricular esquerda.

Observa-se também que a sensibilidade da quase totalidade dos critérios é maior na população masculina, à exceção do critério de Cornell voltagem que foi o único com melhor desempenho entre as mulheres nos três graus de HVE, embora estatisticamente significativa apenas no grupo com HVE severa (Gráfico 2).

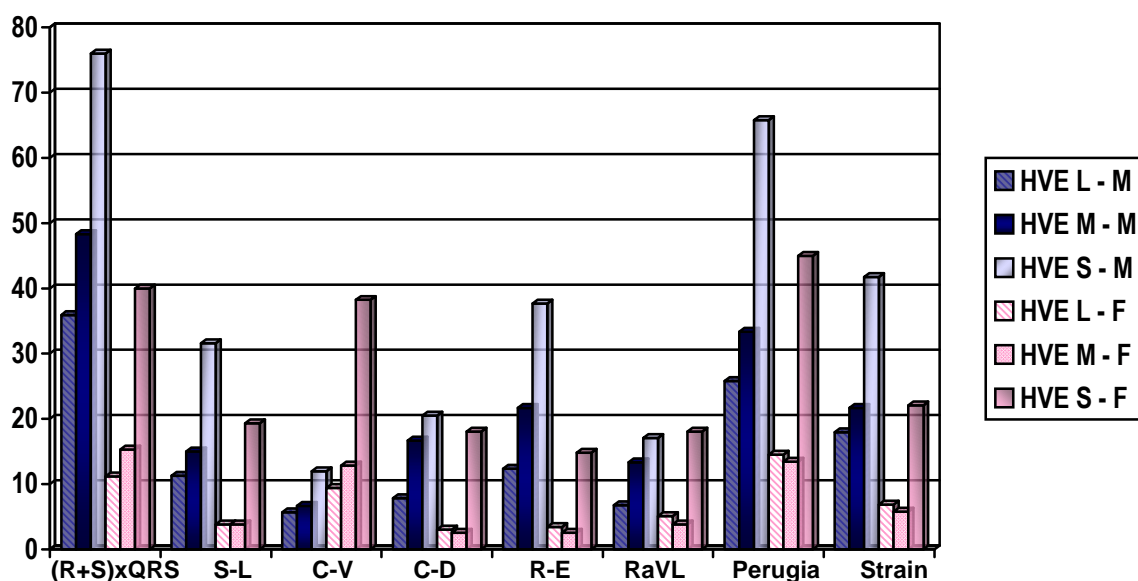


Gráfico 2 – Sensibilidade dos diversos critérios eletrocardiográficos de acordo com sexo e o índice de massa ventricular esquerda.

Apenas os critérios [(S + R) X QRS] e Cornell voltagem apresentaram percentuais progressivos de sensibilidade de acordo com o aumento do grau de HVE. Na população estudada os critérios [(S + R) X QRS], Sokolow-Lyon, Romhilt-Estes, Perúgia e padrão *strain* mostraram alto poder discriminatório no diagnóstico de HVE entre homens e mulheres nos três graus de hipertrofia, com desempenho muito superior na população masculina e destaque para os escores [(S + R) X QRS] e Perúgia (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação da sensibilidade diagnóstica do ECG no estudo da HVE entre homens e mulheres de acordo com a progressão da massa miocárdica

Critérios ECG/ de HVE	Grau	HVE leve % (IC)		HVE moderada % (IC)		HVE grave % (IC)
[(S + R) X QRS]	M	35,9 (26,0/46,8)	M	48,3 (35,2/61,6)	M	76,0 (67,3/83,4)
	F	11,1 (07,4/15,9)	F	15,3 (10,1/22,0)	F	40,0 (33,5/46,8)
		p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001
Sokolow-Lyon	M	11,2 (5,5/19,6)	M	15,0 (7,1/26,5)	M	31,6 (23,3/40,8)
	F	3,8 (1,7/7,2)	F	3,8 (1,4/8,1)	F	19,3 (14,3/25,1)
		p=0,017		p=0,0069		p=0,0152
Cornell voltagem	M	5,6 (1,8/12,6)	M	6,6 (1,8/16,2)	M	11,9 (6,7/19,2)
	F	9,4 (6,0/13,9)	F	12,8 (8,0/19,1)	F	38,2 (31,8/45,0)
		p=0,3692		p=0,2349		p<0,0001
Cornell duração	M	7,8 (3,2/15,5)	M	16,6 (8,2/28,5)	M	20,5 (13,6/28,9)
	F	3,0 (1,2/6,0)	F	2,5 (0,7/6,4)	F	18,0 (13,2/23,7)
		p=0,0686		p<0,0001		p=0,6616
Romhilt-Estes	M	12,3 (6,3/21,0)	M	21,6 (12,0/34,2)	M	37,6 (28,8/47,0)
	F	3,4 (1,4/6,6)	F	2,5 (0,7/6,4)	F	14,8 (10,4/20,2)
		p=0,232		p<0,0001		p<0,0001
RaV _L	M	6,7 (2,5/14,1)	M	13,3 (5,9/24,5)	M	17,0 (10,7/25,1)
	F	5,1 (2,6/8,8)	F	3,8 (1,4/8,1)	F	18,0 (13,2/23,7)
		p=0,5918		p=0,0253		p=0,8819
Perúgia	M	25,8 (17,1/36,2)	M	33,3 (21,6/46,6)	M	65,8 (56,4/74,3)
	F	14,5 (10,3/19,7)	F	13,4 (8,5/19,8)	F	45,0 (38,3/51,8)
		p=0,0223		p=0,0016		p<0,0001
Strain	M	17,9 (10,6/27,5)	M	21,6 (12,0/34,2)	M	41,8 (32,8/51,3)
	F	6,8 (3,9/10,9)	F	5,7 (2,6/10,6)	F	22,0 (16,8/28,1)
		p=0,0057		p=0,0016		p<0,0001

ECG= eletrocardiograma; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; M= masculino; F= feminino; IC = intervalo de confiança.

5. DISCUSSÃO

A HVE é um preditor independente de morbimortalidade na população geral quando diagnosticada tanto pelo ECG quanto pelo ECO.⁵²

A HVE foi destacada no *Framingham Heart Study* como um dos mais importantes fatores de risco para angina do peito, IM, IC, AVC e MS.¹³⁰ A análise da população deste estudo revelou que apenas 1,5% dos indivíduos apresentavam HVE ao ECG, contra 15,5% de homens e 21% das mulheres com HVE diagnosticada pelo ECO.⁵² Por sua vez, dados do estudo MAVI¹³¹ demonstraram que a prevalência de HVE em indivíduos com HAS não complicada foi de 19,7% pelo ECG e de 28,5% pelo ECO.

Na presença de sobrecarga de pressão há elevação do estresse sistólico na parede do VE ocorre adição de sarcômeros em paralelo, acarretando um aumento na espessura dos miócitos.¹³³ Como resultado, constata-se um aumento da MVE, elevação do volume ventricular sistólico e aumento relativo na espessura da parede do VE, configurando o chamado padrão concêntrico de HVE.¹³⁴⁻¹³⁵

Por outro lado, a sobrecarga de volume impõe um aumento do estresse diastólico na parede do VE, levando a um alongamento dos miócitos pela replicação em série dos sarcômeros. Como resultado, há um aumento da MVE, elevação do volume ventricular diastólico, sem que ocorra correspondente aumento relativo na espessura da parede do VE, configurando o chamado padrão excêntrico de HVE¹³⁴⁻¹³⁵. Essa ocorre nas fases mais avançadas da doença hipertensiva, havendo, além do espessamento, dilatação das paredes ventriculares, o que é prenúncio da instalação de IC, e geralmente decorre de hipertensão de longa data com controle inadequado dos níveis tensionais.

Estudos isolados no Brasil sobre HAS apontam controle em 20% a 40% dos casos¹³⁶⁻¹³⁷ e taxa de abandono do tratamento, grau mais elevado da falta de adesão, crescente e estreitamente relacionado ao tempo decorrido do início da terapêutica.

O processo de HVE abrange não apenas os miócitos, mas também os fibroblastos, a musculatura lisa dos vasos e as fibras colágenas do coração. Os cardiomiócitos ocupam em torno de 70% do volume cardíaco, mas representam somente um terço dos componentes estruturais. O aumento da espessura do miócito é uma resposta adaptativa à sobrecarga imposta ao VE, porém paralelamente, há uma proliferação dos demais componentes da estrutura cardíaca, principalmente das fibras colágenas, promovendo um remodelamento do espaço extravascular, que

pode contribuir para a degeneração patológica da hipertrofia miocárdica, reduzindo a complacência ventricular e a reserva da circulação coronária. Todas essas alterações constituem o substrato ideal para a ocorrência de arritmias, IC e MS.^{22,138-}

139

No que se refere à distribuição das anormalidades da massa hipertrofiada na HAS o padrão concêntrico é o predominante. Todavia, em um estudo conjunto do grupo da Universidade de Cornell e de Sassari¹³³ a forma concêntrica foi encontrada em 8% dos pacientes hipertensos, a excêntrica em 27%, e em 13% dos casos observou-se o remodelamento concêntrico.

A HVE geralmente leva a um aumento da amplitude do complexo QRS, com conseqüente desvio de orientação para a esquerda e posterior das forças elétricas, disso originando ondas S profundas nas derivações precordiais direitas. Por outro lado, a maior ativação ventricular transversa, resultado da HVE, acarreta aumento na duração do QRS e da deflexão intrinsecóide.^{138,140}

O ECO é mais sensível e específico do que o ECG na detecção da HVE, sendo considerado padrão-ouro para a detecção de HVE. No entanto o custo quando comparado ao ECG e questões analisador dependente/reprodutibilidade têm limitado o uso desse exame em larga escala em estudos populacionais e em ensaios clínicos.¹⁸

A ressonância nuclear magnética (RNM) é um método de imagem superior ao ecocardiograma na determinação da MVE em hipertensos, sobretudo naqueles com HVE severa.¹³² Porém a relação custo-benefício aponta claramente o ecocardiograma como o método de imagem mais viável para detectar HVE.

Através do ECO podemos calcular a MVE utilizando a fórmula de Devereux modificada^{108,110,128}. Esta fórmula apresenta boa correlação com estudos de necropsia ($r = 0,90$; $p < 0,001$) e aplica-se a ventrículos com conformação geométrica normal, considerados elipsóides e dentro de padrões que permitam extrapolar o volume pela fórmula do cubo.¹⁰⁸

Indiscutivelmente, o ECG é um exame complementar menos sensível do que o ECO na identificação da HVE. Porém, quando o processo é diagnosticado por esse método propedêutico encerra grave prognóstico, com comprovado aumento da morbimortalidade cardiovascular.^{94,141}

Segundo o estudo de *Framingham*, em seguimento de 30 anos, demonstrou-se que o ECG com padrão de HVE aumentava a razão de risco de eventos

coronarianos de 3,0 a 5,8 vezes; a de AVC de 3,2 a 7,0 vezes e a de IC em até 17,5 vezes. Particularmente em relação à IC, a possibilidade de desenvolvê-la foi maior na presença de um ECG compatível com HVE do que mesmo de uma cardiomegalia observada à radiografia de tórax.¹⁴²

As manifestações de HVE ao ECG relacionadas a alterações da repolarização ventricular do tipo *strain* (infradesnível do segmento ST com convexidade para cima, associado a inversão assimétrica da onda T nas derivações precordiais e periféricas esquerdas) parecem sinalizar tanto para a presença de HVE, como de isquemia miocárdica. Este padrão, segundo o estudo de *Framingham*, aumentava o risco de complicações cardiovasculares em 5,8 vezes em homens e em 2,4 vezes em mulheres.¹³⁵ No estudo LIFE o padrão *strain* ao ECG, observado em 971 pacientes, entre 8854 avaliados em cinco anos, aumentou a mortalidade cardiovascular em 2,2 vezes, o risco de IM em 2,1 vezes e o de AVC em 1,7 vez.¹⁴³

Sendo o ECG um exame de baixo custo e de excelente reprodutibilidade, apesar de suas conhecidas limitações no que diz respeito à sensibilidade diagnóstica¹⁰⁹, foi amplamente utilizado em estudos populacionais que avaliaram a prevalência de HVE, sua regressão ou manutenção com intervenção farmacológica, sobretudo em pacientes hipertensos.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Não se pode deixar de considerar que a maioria dos critérios eletrocardiográficos para detecção de HVE foi validada em populações com alta prevalência de DCV. A consequência óbvia é o baixo desempenho desses critérios quando aplicados em amostras com baixa prevalência de tais doenças.¹³⁴

Conforme já relatado, a HVE promove algumas distorções no complexo QRS do ECG. A maior ativação ventricular transversa, reflexo do processo hipertrófico, ocasiona aumento do complexo QRS e da deflexão intrinsecóide. Portanto, não restam dúvidas da relação direta entre massa ventricular esquerda e voltagem do QRS ao ECG.^{94,140} Neste estudo procurou-se excluir fatores cardíacos e extracardíacos que potencialmente pudessem influenciar e distorcer o registro da voltagem do complexo QRS, como descrito nos fatores de exclusão da pesquisa.

Tomita et al.¹⁴⁷ avaliaram 106 pacientes com HAS, que foram classificados de acordo com a presença e o tipo de anormalidade geométrica. Observou-se que os critérios de Sokolow-Lyon, Cornell voltagem, soma da voltagem das 12 derivações e razão RV_6/V_5 mostraram moderados níveis de sensibilidade e acurácia, embora as especificidades para detectar uma geometria anormal tenham sido de 66%, 91%,

80% e 30%, respectivamente. Os autores concluíram que o ECG convencional pode se relacionar com o IMVE, mas não com a geometria do VE em pacientes hipertensos. Já a combinação dos critérios de Sokolow-Lyon, Cornell voltagem e RV_6/V_5 foi útil na diferenciação dos quatro padrões geométricos conhecidos em pacientes com HAS.

A hipertrofia da célula miocárdica aumenta a massa muscular globalmente, mas isso não significa, necessariamente, maior geração de potencial elétrico. Com efeito, o contra-senso entre um VE hipertrofiado e a ausência de incremento do complexo QRS pode ser justificado pela maior quantidade de fibras colágenas no coração. Tais fibras desenvolvem-se paralelamente ao processo de HVE. Como resultado, há isolamento das fibras cardíacas com conseqüente isquemia, morte celular e reparação substitutiva por mais tecido colágeno. Assim, embora o coração apresente-se com massa aumentada, sua capacidade de gerar potencial elétrico pode até mesmo estar diminuída.^{138,148-149}

Como já frisado, sabe-se que o diagnóstico eletrocardiográfico de HVE sofre influências de alguns fatores, como idade, obesidade, tabagismo e gênero, este último objeto deste estudo. No que tange ao gênero sabe-se que a sensibilidade do ECG é menor para diagnosticar HVE entre a população feminina. Levy e cols.¹⁵⁰ demonstraram, em pacientes do *Framingham Heart Study*, que a prevalência de HVE foi maior em mulheres do que em homens, ao estudo ecocardiográfico, achado que não se confirmou eletrocardiograficamente (mulheres = 5,6%; homens = 9,0%; $p = 0,075$).

Na amostra aqui avaliada, os pacientes foram divididos por gênero e por graus progressivos de HVE. Como discutido anteriormente, O ECG é um exame que apresenta alta especificidade e baixa sensibilidade na detecção de HVE na população geral de indivíduos com corações hipertróficos. Porém, desconhece-se o comportamento da acurácia desse método em graus crescentes de massa ventricular esquerda.¹⁵¹⁻¹⁵³ Relevante notar que as variáveis idade, superfície corpórea e índice de massa corpórea eram muito semelhantes em ambos os gêneros, o que praticamente exclui a interferência destes fatores nos resultados do IMVE.

Okin e cols.¹⁵⁴, em estudo com 389 pacientes, dos quais 116 apresentavam HVE, sugerem que a pior performance do ECG em mulheres pode ser parcialmente atribuída à menor voltagem e duração do complexo QRS, em virtude das diferenças

de superfície corpórea e dimensões cardíacas observadas entre os sexos. Por outro lado, sabe-se que a indexação da massa ventricular esquerda praticamente elimina este problema¹⁰⁸.

No estudo da sensibilidade diagnóstica do ECG, objetivo maior desta pesquisa, observa-se excelente *performance* dos critérios [(S + R) X QRS], Sokolow-Lyon voltagem, Romhilt-Estes, Perúgia e padrão *strain*, principalmente com a progressão do grau de hipertrofia, confirmando que o ECG é mais eficaz em diagnosticar HVE na população masculina, talvez um reflexo da maior expressão do complexo QRS (amplitude e duração) entre os homens¹⁵³. Contrariando tal lógica, a exceção foi o critério de Cornell voltagem que, nos três graus de HVE, teve melhor desempenho entre as mulheres, embora com significância estatística apenas no grupo com HVE severa.

Alfakih e cols.¹⁵⁵, em estudo que avaliou três dos métodos aqui utilizados, tendo como padrão de referência de comparação para HVE a RNM, demonstraram que os critérios de Cornell voltagem e Cornell duração foram mais eficazes no diagnóstico de HVE em homens, enquanto o critério de Sokolow-Lyon produto foi superior na população feminina. Costa e cols.¹⁵⁶, estudando pacientes com doença renal crônica em estágio 5, cuja prevalência de HVE foi de 83% e média de IMVE de $154,9 \pm 57,3$ g/m², também mostraram que os critérios de Sokolow-Lyon voltagem, Sokolow-Lyon produto, Cornell voltagem, Cornell produto e Romhilt-Estes diagnosticaram mais HVE na população masculina.



No presente estudo a avaliação do escore [(S + R) X QRS], que, no trabalho original, que apresentou esse novo escore, com 1.204 pacientes hipertensos controlados, encontrou sensibilidade de 35,2% e especificidade de 88,7% para o diagnóstico de HVE, também apresentou boa sensibilidade, sobretudo na população masculina. Esse critério, que utiliza a soma da maior onda R com a maior onda S no plano horizontal, multiplicada pela maior duração do complexo QRS, tem consistente embasamento do ponto de vista físico, pois a relação da atividade elétrica aumentada na HVE revela-se por um vetor espacial que possui amplitude e duração. A maior expressão das ondas R e S e do complexo QRS, representados por esse vetor, mostrou boa correlação com a massa ventricular esquerda¹⁵⁷.

6. CONCLUSÃO

- 5.1. O ECG é um método útil no diagnóstico de HVE.
- 5.2. O ECG apresenta maior sensibilidade no diagnóstico de HVE a medida que a massa ventricular esquerda aumenta.
- 5.3. O ECG apresenta maior sensibilidade no diagnóstico de HVE no sexo masculino.
- 5.4. Os critérios eletrocardiográficos [(S + R) X QRS] e escore de Perúgia foram os mais eficazes em diagnosticar HVE nos dois subgrupos.
- 5.5. Os critérios eletrocardiográficos Cornell duração e RaV_L foram os menos capazes de diagnosticar os padrões concêntrico e excêntrico de HVE.

7. ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM)

 <p>Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina Comitê de Ética em Pesquisa Hospital São Paulo</p>	<p>2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.</p> <p>3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.</p>	<p>São Paulo, 22 de Outubro de 2010. CEP 1615/10</p>
<p>Atenciosamente,</p>  <p>Prof. Dr. José Oemar Medina Pestana Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo</p>	<p>Ilmo(a). Sr(a). Pesquisadora) ANA PAULA COLODIMIO Co-Investigadores: Francisco de Assis Costa, Maria Teresa N Bombig, Braulio Luna Filho, Dilma de Souza, Francisco H Fonseca, Maria C de Oliveira Igar Disciplina/Departamento: Cardiologia/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo Patrocinador: Recursos Próprios.</p>	<p>PARER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL</p>
<p>16/10/2012</p>	<p>Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Alterações na sensibilidade dos índices eletrocardiográficos descritores de hipertrofia de acordo com a intensidade da massa cardíaca".</p>	<p>CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Retrospectivo.</p> <p>RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Sem risco, sem procedimento invasivo.</p> <p>OBJETIVOS: Avaliar o comportamento da sensibilidade do eletrocardiograma no diagnóstico da HVE em diversos graus de aumento da massa do ventrículo esquerdo avaliadas pelo ecocardiograma.</p> <p>RESUMO: Serão analisados os eletrocardiogramas de 12 derivações de 2000 pacientes hipertensos, acompanhados ambulatorialmente, em uso regular de medicação anti-hipertensiva. A análise de reprodutibilidade do método será feita a partir de 100 traçados retirados aleatoriamente para análise da amplitude das ondas R e S e duração do complexo QRS. Um ecocardiograma transtorácico convencional será realizado em todos os pacientes e os cálculos e caracterização da massa do ventrículo esquerdo serão realizadas segundo a convenção de Penn.</p> <p>FUNDAMENTOS E RACIONAL: O presente estudo visa testar a sensibilidade dos índices eletrocardiográficos quando comparados aos achados ecocardiográficos em subgrupos de massa crescente de ventrículo esquerdo.</p> <p>MATERIAL E MÉTODO: Estão descritos os procedimentos do estudo.</p> <p>TCLE: Não se aplica.</p> <p>DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento externo - R\$ 1053,00.</p> <p>CRONOGRAMA: 5 meses.</p> <p>OBJETIVO ACADÊMICO: Mestrado.</p> <p>ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVIISTOS PARA: 17/10/2011 e 18/10/2012.</p>
<p>Rua Botucatu, 572 - 1º andar - conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil Tel.: (011) 5571-1062 - 5530.7162</p>	<p>O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU o projeto de pesquisa referenciado.</p> <p>1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.</p>	<p>1</p>

Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM) – Alteração do título.

 <p>UNIFESP UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO 1988</p>	<p>Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina</p>	<p>Comitê de Ética em Pesquisa Hospital São Paulo</p>
<p>São Paulo, 14 de fevereiro de 2013</p> <p>CEP Nº 1615/10 CONEP Nº:</p>		
<p>Ilmo(a) Sr(a)</p> <p>Pesquisador(a): ANA PAULA COLOSIMO</p> <p>Disciplina/Departamento: Cardiologia/Medicina</p> <p>Título do estudo: Alterações na sensibilidade dos índices eletrocardiográficos descritores de hipertrofia de acordo com a intensidade da massa cardíaca</p> <p>Prezado(a) Pesquisador(a),</p> <p>O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU E APROVOU o(a) Alteração de título de: "Alterações na sensibilidade dos índices eletrocardiográficos descritores de hipertrofia de acordo com a intensidade da massa cardíaca" para "Sensibilidade do eletrocardiograma na hipertrofia ventricular de acordo com o gênero e massa cardíaca" do projeto de pesquisa acima referenciado.</p> <p>Atenciosamente,</p> <p> Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo</p>		

Anexo 3 – Planilha utilizada para a coleta de dados eletrocardiográficos e ecocardiográficos.

[illegible]

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileira de Hipertensão Arterial. Rev Bras Hipertens 2010; 17(1): 7-60.
- 2- National Health and Nutrition Examination Survey de 1976-80 (NHANES II)
- 3- National Health and Nutrition Examination Survey de 1988-90 (NHANES III,fase 1)
- 4- National Health and Nutrition Examination Survey de 1991-94 (NHANES III, fase 2)
- 5- Burt et al. The 6th joint national committee report (JNC-6): new guidelines for hypertension therapy from the USA. Keio J Med. 1998; 47(2):99-105.
- 6- Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. Ann. Intern. Med. 1969; 71:89-105.
- 7- Spech MM, Ferrario CM, Tarazi RC. Cardiac pumping ability following reversal of hypertrophy and hypertension in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1980; 2:75-82.
- 8- MacMahon S, Collins G, Rautaharju P, et al. Eletrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive drug therapy in hypertensive participants in Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am. J. Cardiol. 1989; 63:201-10.
- 9- Ferreira Filho C, Luna Filho B, Póvoa R, Ferreira C. Hipertensão arterial como problema de saúde pública. J.B.M. 1996; 71:100-03.
- 10- Luna Filho B. Epidemiologia, fatores de risco e gênese da hipertensão arterial. Compacta – Temas Cardiológicos 1998; 1:3-6.
- 11- Glasser SP. Hypertension, hypertrophy, hormones and the heart. Am Heart J. 1998; 135:S16-20.
- 12- Lewis T. Disease of the Heart. London: MacMillan 1940:106
- 13- Kreger BE, Cupples LA, Kannel W.B. The eletrocardiogram in prediction of sudden death: Framingham Study experience. Am. Heart J. 1987; 113:377-82.
- 14- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognosis implications of baseline eletrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90:1786-93.
- 15- Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. Ann. Intern. Med.1986; 105:173-78.
- 16- Kahn S, Frishman WH, Weissma S, Ooi WL, Aronson M. Left ventricular

hypertrophy on electrocardiogram: prognostic implications from a 10-year cohort study of older subjects: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996; 44(5):524-29.

- 17- Kannel W. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: The Framingham experience. *J Hypertens.* 1991; 9(2):S2-S9.
- 18- Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990; 322:1561-66.
- 19- Nogueira JB. Regressão da hipertrofia ventricular na hipertensão arterial. Diminuirá o risco cardiovascular? *Rev Port Cardiol.* 2005; 24(7-8):1007-13.
- 20- Perloff JK. Development and regression of increased ventricular mass. *Am J Cardiol.* 1982; 50:605-11.
- 21- Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy: Mechanical, neural and endocrine dependance. *Circulation.* 1991; 83:13-25.
- 22- Weber KT, Brilla C . Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. *Circulation.* 1991; 83:1849-65.
- 23- Francis GS, McDonald K. Left ventricular hypertrophy: An initial response to myocardial injury. *Am J Cardiol.* 1992; 69:3G-9G.
- 24- Ferreira C, Luna B, Póvoa R et al.: Expressão das regiões organizadoras nucleolares (NORs) na hipertrofia ventricular esquerda. *Rev Port Cardiol.* 1996; 3:104.
- 25- Matsubara BB, Matsubara LS. Mecanismos de hipertrofia e fibrose na hipertensão arterial sistêmica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2003; 13(1):92-100.
- 26- Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Signaling pathways for cardiac hypertrophy. *Cell Signal.* 1998; 10:693-8.
- 27- Ueyama T, Kawashima S, Sakoda Y, et al. Requirement of activation of the extracellular signal-regulated kinase cascade in myocardial cell hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32(6):947-60.
- 28- Zarco, P. Concepto de la hipertrofia ventricular izquierda: das fronteras entre fisiologia y patologia. *Rev. Esp. Cardiol.* 1993; 46:607-15.
- 29- Long CS, Hartogensis WE, Simpson PC. Beta-adrenergic stimulation of cardiac non-myocytes augments the growthpromoting activity of non-myocyte conditioned medium. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25:915-25.
- 30- Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet.* 1982;

1:1165-1168

- 31- Clayton DA. Structure, replication, and transcription of DNA. In: Leder P, Clayton DA, Rubenstein E, eds. *Scientific American Introduction to Molecular Medicine*. New York: Scientific American, Inc. 1994; pp.27-45
- 32- Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102:470-79.
- 33- Sytkowski PA, D'Agostinho RB, Ralph B, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Study 1950-1990. *Circulation* 1996; 93:697-703.
- 34- Atala MM, Consolim-Colombo FM. Relevância clínica da cardiopatia hipertensiva. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 2003; 1:104-20.
- 35- Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, et al. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17(6):1277-82.
- 36- MacLenahan JM, Henderson E, Morris KL et al. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1987; 317(13):787-92.
- 37- Kannel WB, Abbott RD. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1982; 306:1018.
- 38- Messerli, FH. Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension and sudden death. *J Hypertens*. 1990; 8(suppl 7):181-186.
- 39- Aronow WS. Left ventricular hypertrophy. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40(1):71-80.
- 40- Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, et al. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25: 83-90.
- 41- Opadijo, OG, Omotoso AB, Akande AA. Relation of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to blood pressure, body mass index, serum lipids and blood sugar levels in adults nigerians. *Afr J Med Med Sci* 2003; 32:395-99.
- 42- Fox ER, Alnabhan N, Penman AD, et al. Echocardiographic left ventricular mass index predicts incident stroke in African Americans: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2007; 38(10):2686-91.
- 43- Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999; 17(7):993-1000.
- 44- Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, et al. Inappropriate left ventricular mass is

associated with microalbuminuria independently of left ventricular hypertrophy in primary hypertension. *J Hypertens* 2008; 26(2):345-50.

- 45- Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens* 2002; 20(3):405-12.
- 46- Assadi F. C-reactive protein and incident left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Pediatr Cardiol* 2007; 28(40):280-5.
- 47- Koren M, Devereux R. Role of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345.
- 48- Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16:895-9.
- 49- Okin PM, Devereux RB, Jerns C, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292:2343-9.
- 50- Devereux RB, Wachtell K, Gerolts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292:2350-6.
- 51- Hypertension detection and follow-up program cooperative group. Five year findings of the hypertension detection and follow-up program. Reduction of mortality of persons with high blood pressure including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242:2562-71.
- 52- Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy. Prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108:7-16A.
- 53- Savage DD, Drayer JIM, Henry WL, et al: Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* 1979; 59: 623-30.
- 54- Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:639-50.
- 55- Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population: The Tromso Study. *Eur Heart J* 1999; 20:429-38.
- 56- Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1829-35.

- 57- Devereux RB, Bella J, Boman K, Gerds E, Nieminen MS, Rokkedal J, Papademetriou V, Wachtell K, Wright J, Paranicas M, Okin PM, Roman MJ, Smith G, Dahlöf B. Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Blood Press*. 2001;10(2):74-82.
- 58- Conrady AO, Rudomanov OG, Zaharov DV, Krutikov AN, Vahrameeva NV, Yakovleva OI, Alexeeva NP, Shlyakhto EV. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy and remodeling patterns in hypertensive patients: the St. Petersburg study. *Blood Press* 2004;13(2):101-9.
- 59- Savage DD, Levy D, Dannenberg AL, Garrison RJ, Castelli WP. Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990; 65:371-76.
- 60- Verdecchia P, Schillci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48-54.
- 61- Manolio TA, Levy D, Garrison RJ, et al. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:717-21.
- 62- Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78:951-56.
- 63- De Simone G, Devereux RB, Mureddu GF, et al. Influence of obesity on left ventricular midwall mechanisms in arterial hypertension. *Hypertension* 1996; 28:276-83.
- 64- Sundstrom J, Lind L, Arnlov J, Zethelius B, Andren B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001; 103:2346-51.
- 65- Kannel WB. Prognostic implications of electrocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1996; 60:86-93.
- 66- Harshfield GA, Grim CE, Hwang C, et al. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. *Am J Hypertens* 1990; 3:538-43.
- 67- Arnett DK, Boerwinkle E, Davis BR, et al. Pharmacogenetic approaches to hypertension therapy: design and rationale for the Genetics of Hypertension Associated Treatment (GenHAT) study. *Pharmacogenomics J* 2002; 2:309-17.
- 68- Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation* 2000; 102(20 suppl 4):IV40-5.
- 69- Brandão AP, Brandão AA, Pozzan R, Filho FMA. Role of anthropometric indexes

and blood pressure as determinants of left ventricular mass and geometry in adolescents. *Hypertension* 1995; 26:1190-94.

- 70- Gosse P, Desrumeau GC, Roudant R, et al. Left ventricular mass in normotensive subjects: Importance of blood pressure response to activity. *Am J Hypertens* 1989; 2:78-84.
- 71- Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in a general aged population. *Am J Cardiol.* 1994;74:385-91.
- 72- Liebson PR, Grandits G, Prineas R, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the treatment of mild hypertension study (TOHMS). *Circulation* 1993; 87:476-82.
- 73- Lakatta EG: Similar myocardial affects of aging and hypertension. *Eur Heart J* 1990; 11(suppl G): 29-38.
- 74- Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, et al. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1987;107:158-161.
- 75- Messerli FH, Kitelhut R. Left ventricular hypertrophy: How important a risk factor? *Cardiovascular Risk Factors* 1990; 1:8-13.
- 76- Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:996-1004.
- 77- Li X, Li S, Ulusoy E, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 2004; 110:3488-92.
- 78- Park YD, Ishikawa Y, Nagata S, Hirata Y, Sakakibara H, Shimomura K, Nakayama R. Effect of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. *Am J Cardiol* 1982;49(8):1938-45.
- 79- Bikkina M, Levy D, Evans JC, et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 272:33-6.
- 80- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2006; 19:493-9.
- 81- Lonati LM, Magnaghi G, Bizzi C, Leonetti G. Patterns of QT dispersion in athletic and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Ann Noninvasive Eletrocardiol* 2004; 9(3):252-56.
- 82- Strauer BE. Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: Role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. *Am J Cardiol* 1979; 44:730-40.

- 83- Messerli FH. Clinical determinants and consequences of LV. Am J Med 1983; 75(3A):51-6.
- 84- Mueller TM, Marcus ML, Kerber RF, et al. Effect of renal hypertension and left ventricular hypertrophy on the coronary circulation in dogs. Cir Res 1978; 42:542-49.
- 85- Toyoshima H, Park YD, Ishikawa Y. Effects of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. Am J Cardiol 1982; 49(8):1938-45.
- 86- Kannel WB. Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. Prog Cardiovasc Dis 1974; 17:5-24.
- 87- Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, et al. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. N Engl J Med 1972; 287:781-87.
- 88- Matsubara BB. Alterações da função diastólica na hipertrofia ventricular esquerda. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1994; 4(4):339-46.
- 89- Messerli FH, Aepfelbacher FC. Hypertension and left-ventricular hypertrophy. Cardiology Clínicas 1995; 13(4):549-57.
- 90- Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, et al. Left ventricular mass in diabetes-hypertension. Arch Int Med 1992; 152:1001-4.
- 91- Frimm CC. Função sistólica do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1994; 4(4):333-38.
- 92- Campbell SE, Weber KT, Motz W, et al. Myocardial fibrosis in hypertensive patients with cardiac hypertrophy: assessment using endomyocardial biopsy. J Am Coll Cardiol 1993; 21:332-39.
- 93- Samesina N, Amodeo C. Hipertrofia ventricular esquerda. Rev Bras Hipertens 2001; 8: 316-20.
- 94- Roman MJ, Kligfield R, Devereux RB, et al. Geometric and functional correlates of electrocardiographic repolarization and voltage abnormalities in aortic regurgitation an limb leads. Am Heart J 1987; 37:161-68.
- 95- De Luna AB. Clinical eletrocardiography: A text book. 2. ed. São Paulo: Futura;1998.
- 96- Vries SO, Heesen WF, Beltman FW, Kroese AH, May JF, Smit AJ, Lie KI. Prediction of the left ventricular mass from the electrocardiogram in systemic hypertension. Am J Cardiol 1996 ; 77:974-78.
- 97- Chikos PM, Figley MM, Fisher I. Correlation between chest film and angiographic assessment of left ventricular size. Am J Roentgenol 1977;

128: 367-73.

- 98- Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63: 1391-98.
- 99- Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; 37:161.
- 100- Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, et al. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: Development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6(3):572-680.
- 101- Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increase left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol* 1995; 23:417-23.
- 102- Romhilt D, Estes E. A point score system for ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968; 75:752-60.
- 103- Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987; 75(3): 565.
- 104- Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increase left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol* 1995; 23:417-23.
- 105- Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Guerrieri M, Zampi I, Battistelli M, Bartoccini C, Porcellati C. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 714-19.
- 106- Rose CP, Stolberg HO. The limited utility of the plain chest film in the assessment of left ventricular structure and function. *Invest Radiol* 1982; 17(2):139-44.
- 107- Chikos PM, Figley MM, Fisher L. Correlation between chest film and angiographic assessment of left ventricular size. *AJR Am J Roentgenol* 1977;128(3):367-73.
- 108- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57(6):450-58.
- 109- Devereux RB, Casale PN, Wallerson DC, et al. Cost-effectiveness of echocardiography and electrocardiography for detection of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Hypertension* 1987; 9 (suppl II): II69-76.

- 110- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-18.
- 111- Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography: anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension* 1987; (supl II):II19-26.
- 112- Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular structure and function in hypertension - Methodology. *Am J Cardiol* 1983;19-25.
- 113- Dunn FG, McLenachan, J.; Isles, C.G.; et al . Left ventricular hypertrophy and mortality in hypertension: an analysis of data from the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertension* 1990; 8:775-82.
- 114- Silva, CES: Análise crítica do ecocardiograma na hipertrofia ventricular esquerda. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1994; 4(4):361-68.
- 115- Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:1222-30.
- 116- Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham study. *Circulation*. 1987; 75(suppl I):I-26-33.
- 117- ASE Committee recommendations. Recommendations for chamber quantification. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-63.
- 118- Diebold B, Cohen A, Zelinsky R, et al. Is pulsed doppler echocardiography an adequate method to evaluate left ventricular function during filling in hypertensive patients? *Eur Heart J* 1990; 11(supp G):79-86.
- 119- Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ et al. Hypertensive hypertrophyc cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med*. 1985; 312(5):277-83.
- 120- Devereux RB. Evaluation of cardiac structure and functioning by echocardiography and other noninvasive techniques: - in Laragh, J.H. & Brenner. B.M. (eds): *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and managemnt*. New York: Raven Press; 1990, 1479-91.
- 121- Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-mode Standardization of the The Committee on M mode American Society of Echocardiography: Recommendations regarding quantitation on M-mode echocardiography: result of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978; 58: 1072-83.
- 122- Reichek N, Helak J, Plapper T, St. John Sutton M, Weber KT. Anatomic validation of left ventricular mass estimates from clinical two-dimensional echocardiography: initial results. *Circulation* 1983; 67:348-52.

- 123- Mattar JA. A simple calculation to estimate body surface área in adults and its correlation with Du Bois formula. Crit Care Med 1989;17(8):846.
- 124- Rosa EC, Moysés VA, Sesso RC, Plavinik FL, Ribeiro FF, Kchlmann NEB, et al. Avaliação da hipertrofia ventricular esquerda em obesos hipertensos: impacto dos critérios de indexação da massa ventricular. Arq Bras Cardiol 2002; 78: 341-6.
- 125- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322:1561-66.
- 126- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. An Inter Med 1991; 114:345-52.
- 127- Liao Y, Cooper RS, Mensah G, McGee DL. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. Circulation 1995; 92:805-10.
- 128- Lang RM, Biering M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantifications. A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the chamber quantifications writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:1440.
- 129- Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah G, Ghali JK. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. J Am Coll Cardiol 1997; 29:641-47.
130. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. Am J Med 1983;(Suppl 3A):4-11.
131. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Kai M, Takeshita A, Egashira K, et al. Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. Circulation 2002; 106:130-35.
132. Missouris CG, Forbat SM, Singer DR, Markandu ND, Underwood R, MacGregor G. Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients hypertension. J Hypertens 1996; 14:1005-10.
133. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1992; 19:1550-58.
134. Costa FA. Hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise: análise comparativa entre eletrocardiograma,

radiografia de tórax e ecocardiograma. São Paulo. Tese [Doutorado em ciências médicas] - Universidade Federal de São Paulo; 2009.

135. Imamura T, McDermott PJ, Kent RL, Nagatsu M, Cooper G 4th, Carabello BA. Acute changes in myosin heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload. *Circ Res* 1994; 75(3):418-25.
136. Strelec MAAM, Pierin AMG, Mion Jr D. A influência do conhecimento sobre a atitude frente à tomada dos remédios no controle da hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81:349-54.
137. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalência, reconhecimento e controle da hipertensão arterial sistêmica no Estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83(5):424-28.
138. Luna Filho B. Estudo do desempenho e reprodutibilidade diagnóstica do vectorcardiograma em relação ao eletrocardiograma na hipertrofia ventricular esquerda da hipertensão arterial sistêmica. São Paulo [Tese em ciências médicas]: Universidade Federal de São Paulo; 2001.
139. Brilla CG, Maisch B, Weber KT. Myocardial collagen matrix remodelling in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992;(Suppl D):24-32.
140. Bacharova L, Szathmary V, Kovalcik M, Mateasik A. Effect of changes in left ventricular anatomy and conduction velocity on the QRS voltage and morphology in left ventricular hypertrophy: a model study. *J Electrocardiol* 2010; 43:200-8.
141. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786-93.
142. Kannel WB, Levy D, Cupples LA. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(Suppl 6):S135-40.
143. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Julius S, Kjeldsen SE, Dahlöf B. Relation of echocardiographic left ventricular mass and hypertrophy to persistent electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: The Study. *Am J Hypertens* 2001; 14:775-82.
144. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients in high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan and amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363:2022-31.
145. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359:995-1003.

146. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:383-90.
147. Tomita S, Ueno H, Takata M, Yasumoto K, Tomoda F, Inoue H. Relationship between electrocardiographic voltage and geometric patterns of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 1998; 21:259-66.
148. Korecky B, Rakusan K. Normal and hypertrophic growth of the rat heart: changes in cell dimensions and number. *Am J Physiol* 1978; 234(2): H123-28.
149. Weber KT, Pick R, Jalil JE, Janicki JS, Carrol EP. Patterns of myocardial fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21(Suppl 5):121-31.
150. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 81:815-20.
151. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141(3):334-41.
152. Korecky B, Rakusan K. Normal and hypertrophic growth of the rat heart; changes in cell dimensions and number. *Am J Physiol* 1978; 234(2):H123-8.
153. Weber KT, Pick R, Jalil JE, Janicki JS, Carrol EP. Patterns of myocardial fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21(Suppl 5):121-31.
154. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Klingfield P. Gender differences and the electrocardiogram in left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1995; 25(5): 242-9.
155. Alfakih K, Walters K, Jones T, Ridgway J, Hall AS, Sivannanthan M. New gender-specific partition values for ECG criteria of left ventricular hypertrophy: recalibration against cardiac MRI. *Hypertension* 2004; 44(2):175-9.
156. Costa FA, Rivera IR, Vasconcelos MLC, Costa AFP, Póvoa RMS, Bombig MTN, et al. O eletrocardiograma no diagnóstico da hipertrofia ventricular de pacientes com doença renal crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009 ;93(4):380-6.
157. Mazzaro CL, Costa FA, Bombig MTN, Luna Filho B, Paola AAV, Carvalho ACC, et al. Massa ventricular e critérios eletrocardiográficos de hipertrofia: avaliação de um novo escore. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(4):227-31.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1- Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. 2ª ed. Ver. e ampl. São Paulo: 2005. 122p.
- 2- Araujo, AMC, Hiagon R. Guia para elaboração de teses. São Paulo: 2011. 35p.
- 3- Rodrigues, JGI. Como referenciar e citar segundo o Estilo Vancouver. Rio de Janeiro: 2008. 52p.